



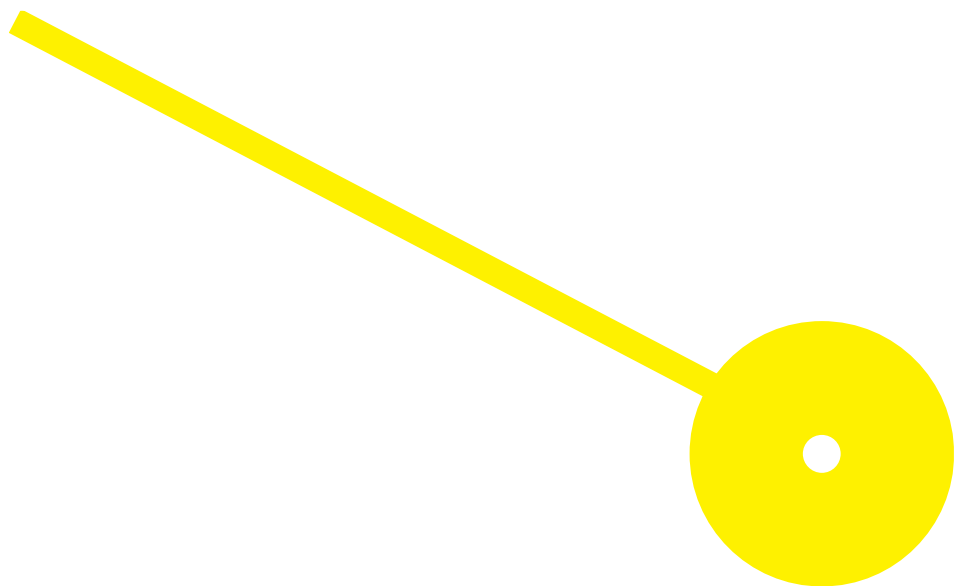
MESTRADO

ANÁLISES CLÍNICAS E SAÚDE PÚBLICA - MICROBIOLOGIA E SAÚDE PÚBLICA

# Vírus Sincicial Respiratório em doentes pediátricos no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim e Vila do Conde EPE - Análise relativa ao período pandémico

Márcia Filipa Da Silva Oliveira

09/2022





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**



**Vírus Sincicial Respiratório em doentes pediátricos no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim e  
Vila do Conde EPE – Análise relativa ao período pandémico**

**Autor**

Márcia Filipa Da Silva Oliveira

**Orientadores**

Professora Doutora/ Maria Manuela Amorim de Silva e Sousa / Coordenadora da Área Científica de Análises Clínicas e Saúde Pública da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Médica Especialista em Patologia Clínica /Nádia Sousa Martins/ Assistente Hospitalar de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde

**Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas e Saúde Pública – Microbiologia e Saúde Pública pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.**

## Agradecimentos

Uma dissertação de mestrado é uma longa viagem que envolve inúmeros desafios. Conteí com o contributo de várias pessoas, sem as quais esta dissertação não se teria tornado uma realidade e às quais estarei eternamente grata.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Manuela Amorim de Silva e Sousa, por todas as críticas, sugestões e esclarecimentos, imprescindíveis na orientação desta dissertação. Agradeço a sua generosidade em partilhar comigo toda a sua experiência e sabedoria, bem como a sua disponibilidade e boa disposição.

À minha co-orientadora, Doutora Nádía Sousa Martins, por toda a ajuda e partilha de conhecimentos, pelo total apoio e compreensão constantes ao longo da realização desta dissertação, e por toda a disponibilidade e palavras de incentivo.

A todos os docentes que partilharam o seu conhecimento através das diversas formas, pela sua participação e colaboração, porque sem eles também não seria possível a realização desta dissertação.

Aos meus pais, por serem modelos de coragem, por todo o apoio incondicional e incentivo a continuar esta caminhada. Agradeço por vibrarem com as minhas vitórias.

Ao meu namorado, pela motivação constante, pela paciência e compreensão fundamentais para que conseguisse alcançar com êxito esta etapa.

Aos meus amigos, por todo o companheirismo, amizade, carinho, força, e apoio nos momentos certos.

A todos os que contribuíram para a concretização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

## Resumo

**Introdução:** O Vírus Sincial Respiratório (RSV) representa a principal causa de infeção aguda do trato respiratório inferior em crianças até aos 5 anos de idade. Após o início da pandemia da COVID-19 em 2020, foi necessário implementar medidas de controlo, que afetaram igualmente a atividade do RSV.

**Objetivos:** Estudar o perfil epidemiológico do RSV em utentes pediátricos que recorreram ao Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim – Vila do Conde, no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022.

**Metodologia:** Estudou-se os resultados da pesquisa de RSV por Reação em Cadeia da Polimerase, através da consulta de registos existentes no SISLAB®. A sua sistematização realizou-se no IBM SPSS Statistics 28.

**Resultados:** A atividade do RSV na época sazonal de 2019/2020 iniciou na semana 49 de 2019 e terminou na semana 11 de 2020. Na época sazonal de 2020/2021 não se registaram casos de infeção. Registou-se atividade do RSV da semana 24 de 2021 até à semana 3 de 2022. Entre 2019 e 2020, as crianças com idade inferior a 13 meses representaram 57,1% dos casos de infeção, e entre 2021 e 2022, 24,3%.

**Conclusão:** A ausência de atividade do RSV coincidiu com a implementação de medidas de controlo da COVID-19. O surto inter-sazonal registou-se após a flexibilização das mesmas. O perfil epidemiológico da época sazonal de 2021/2022 não correspondeu ao registado normalmente em Portugal.

**Palavras-chave:** Vírus Sincial Respiratório; Bronquiolite; Epidemiologia; COVID-19; SARS-CoV-2; Surto de Doença

## Abstract

**Introduction:** Respiratory Syncytial Virus (RSV) represents the main cause of acute lower respiratory tract infection in children up to 5 years of age. After the COVID-19 pandemic started in 2020, it was necessary to implement control measures, which also affected RSV activity.

**Aims:** Study the epidemiological profile of RSV in pediatric patients who attended to the Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim – Vila do Conde, from September 1, 2019, to March 31, 2022.

**Methodology:** The results of the search for RSV by Polymerase Chain Reaction were studied by consulting existing records in SISLAB®. Data analysis was carried out in IBM SPSS Statistics 28.

**Results:** The activity of RSV in the 2019/2020 season started on week 49 of 2019 and ended on week 11 of 2020. In the 2020/2021 season there were no cases of infection. From week 24 of 2021 until week 3 of 2022 RSV activity was recorded. Between 2019 and 2020, the children under the age of 13 months represented 57.1% of infection cases, and between 2021 and 2022, 24.3%.

**Conclusion:** The absence of RSV activity coincided with the implementation of COVID-19 control measures. The inter-seasonal outbreak of RSV was registered after those control measures were relaxed. The epidemiological profile of the 2021/2022 season did not correspond to that normally recorded in Portugal.

**Keywords:** Respiratory Syncytial Viruses; Bronchiolitis; Epidemiology; COVID-19; SARS-CoV-2; Disease Outbreaks

## Índice

<b>1. Introdução</b> .....	1
<b>1.1. Vírus Sincicial Respiratório</b> .....	1
<b>1.1.1. Epidemiologia</b> .....	1
<b>1.1.2. Manifestações Clínicas e Tratamento</b> .....	2
<b>1.1.3. Transmissão e Período de Incubação</b> .....	3
<b>1.1.4. Imunidade</b> .....	4
<b>1.1.5. Diagnóstico</b> .....	4
<b>1.1.6. Imunoprofilaxia</b> .....	5
<b>1.1.7. Sazonalidade</b> .....	6
<b>1.2. COVID-19</b> .....	7
<b>1.2.1. Manifestações Clínicas e Tratamento</b> .....	8
<b>1.2.2. Transmissão</b> .....	8
<b>1.2.3. COVID-19 em Idade Pediátrica</b> .....	9
<b>1.2.4. Diagnóstico</b> .....	10
<b>1.2.5. Vacina</b> .....	10
<b>1.2.6. Medidas de controlo da pandemia de COVID-19</b> .....	10
<b>1.3. Atividade do Vírus Sincicial Respiratório durante a pandemia da COVID-19</b> .....	12
<b>1.3.1. Diminuição da atividade do Vírus Sincicial Respiratório na sua época sazonal</b> .....	12
<b>1.3.2. Surto inter-sazonal de Vírus Sincicial Respiratório</b> .....	17
<b>1.3.3. Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na época sazonal seguinte</b> .....	20
<b>1.4. Importância de uma Rede de Vigilância do Vírus Sincicial Respiratório</b> .....	21
<b>2. Objetivo</b> .....	23
<b>3. Métodos</b> .....	23
<b>3.1. Procedimentos</b> .....	23
<b>3.2. Questões éticas</b> .....	24
<b>4. Resultados</b> .....	25
<b>5. Discussão</b> .....	29
<b>6. Conclusão</b> .....	40
<b>7. Referências Bibliográficas</b> .....	41

## Lista de Siglas

<b>AAP</b>	<i>American Academy of Pediatrics</i>
<b>ARN</b>	Ácido Ribonucleico
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CHPVVC</b>	Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim – Vila do Conde EPE
<b>COVID-19</b>	Doença do Coronavírus 2019, do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>DGS</b>	Direção Geral de Saúde
<b>ECDC</b>	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
<b>INSA</b>	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PNVG</b>	Programa Nacional de Vigilância da Gripe
<b>POC</b>	<i>Point-of-care</i>
<b>RSV</b>	Vírus Sincicial Respiratório, do inglês <i>Respiratory Syncytial Virus</i>
<b>RT-PCR</b>	Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês <i>Reverse Transcriptase–Polymerase Chain Reaction</i>
<b>SARS-CoV-2</b>	Vírus Síndrome Respiratória Aguda Severa – Coronavírus – 2, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>

## Índice de Tabelas

Tabela 1 – Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na época sazonal de 2020 em países do hemisfério sul .....	13
Tabela 2 – Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na época sazonal de 2020/2021 em países do hemisfério norte.....	14
Tabela 3 – Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na primavera/verão de 2020/2021 em países do hemisfério sul.....	17
Tabela 4 – Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na primavera/verão de 2021 em países do hemisfério norte.....	18
Tabela 5 – Distribuição dos resultados da pesquisa de Vírus Sincicial Respiratório de acordo com o sexo do utente.....	25
Tabela 6 – Distribuição das pesquisas de Vírus Sincicial Respiratório pelas diferentes faixas etárias do utente .....	25

## Índice de Figuras

Figura 1 – Distribuição semanal de casos positivos para outros vírus respiratórios detetados na época sazonal de 2021/2022 no Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe e outros Vírus Respiratórios. .21

Figura 2 – Total de pesquisas de RSV realizadas entre setembro de 2019 e março de 2022 no CHPVVC.  
.....26

Figura 3 – Distribuição semanal dos casos de infecção por RSV na época sazonal de 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022 no CHPVVC.....27

Figura 4 – Comparação da frequência dos casos de infecção por RSV nas diferentes faixas etárias, entre 2019-2020 e 2021-2022.....28

## 1. Introdução

### 1.1. Vírus Sincicial Respiratório

O Vírus Sincicial Respiratório, do inglês *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), é um vírus comum, conhecido por provocar infeção aguda do trato respiratório em todas as faixas etárias. As manifestações clínicas variam de acordo com a idade e o estado de saúde do doente, podendo ser fatal em lactentes, crianças jovens e idosos (1,2).

O Vírus Sincicial Respiratório pertence à ordem *Mononegavirales*, família *Paramyxoviridae*, subfamília *Pneumovirinae* e género *Orthopneumovirus*. É um vírus de ácido ribonucleico (ARN) de cadeia simples, com envelope, polaridade negativa, não segmentado. O seu envelope é constituído por três proteínas de superfície: proteína de fixação (G), proteína de fusão (F) e pequena proteína hidrofóbica (SH). A proteína G está envolvida na ligação do vírus às células e confere-lhe a capacidade de escapar à imunidade do hospedeiro. A proteína F permite a entrada do vírus na célula depois de estar ligado à mesma. Esta é uma proteína conservada, o que a torna atrativa no desenvolvimento de vacinas e de anticorpos monoclonais. Os anticorpos direcionados contra a proteína F e G são neutralizantes e protetores. Subjacente ao envelope encontra-se a proteína da matriz (M), e subjacente a esta encontra-se a nucleocápside que consiste no ARN encapsulado pela nucleoproteína (N). Junto à nucleocápside encontra-se a ARN polimerase (L) e a fosfoproteína (P) (1–4).

Existem dois subtipos antigénicos de RSV, A e B, que circulam simultaneamente na maioria dos surtos (1–4). O subtipo A é responsável por surtos anuais e tem sido associado a casos de bronquiolite mais graves, sendo mais virulento do que o subtipo B que origina surtos a cada 2 a 3 anos (5,6). Em Portugal, entre 2010 e 2018 circularam os dois subtipos de RSV, tendo sido o subtipo A mais prevalente na época sazonal de 2015/2016, enquanto o B foi dominante nas duas épocas sazonais seguintes, 2016/2017 e 2017/2018 (6).

#### 1.1.1. Epidemiologia

O RSV tem um grande impacto socioeconómico nos sistemas de saúde uma vez que representa a principal causa de infeção aguda do trato respiratório inferior em crianças até aos 5 anos de idade (5,7,8).

A nível mundial, em crianças com idade inferior a 5 anos, estima-se que em 2005 tenham ocorrido cerca de 33,8 milhões de episódios de infeções agudas do trato respiratório inferior provocadas pelo RSV, resultando em 3,4 milhões de hospitalizações e entre 55 mil a 199 mil mortes, 99% das quais em países em vias de desenvolvimento. A incidência de infeção por RSV nos países em vias de desenvolvimento foi o dobro da observada nos países desenvolvidos, representando cerca de 22% de todos os episódios de

infecções do trato respiratório inferior (9). Já em 2015, a nível mundial, em crianças com idade inferior a 5 anos, estima-se que tenham ocorrido 33,1 milhões de episódios de infeções agudas do trato respiratório inferior provocadas pelo RSV, resultando em cerca de 3,2 milhões de hospitalizações, e 59 600 mortes em contexto hospitalar (10). No entanto, a morbilidade e mortalidade nacional, regional e global causadas pelo RSV variam substancialmente de ano para ano (10).

Segundo dados nacionais, entre 2015 e 2018, 37% das hospitalizações de crianças com idade inferior a 5 anos deveram-se a infeção por RSV, o que resultou num impacto financeiro de 28,8 milhões de euros para o Serviço Nacional de Saúde. 93% dessas hospitalizações ocorreram em crianças saudáveis e 7% em crianças com fatores de risco (11). De acordo com um estudo realizado na população portuguesa, o RSV contribuiu para 2,3%, 0,9% e 0,4% da mortalidade por todas as causas, nas épocas sazonais de 2014/2015, 2016/2017 e 2017/2018, respetivamente. O impacto do RSV na mortalidade parece ter sido maior nas faixas etárias dos 0-5 anos e 5-14 anos. Segundo os autores, a mortalidade atribuível ao RSV na população portuguesa não é negligenciável, podendo em alguns invernos ser superior à mortalidade atribuível à gripe nestas faixas etárias (12).

A nível global, em 2005, os lactentes apresentaram uma morbilidade associada ao RSV com uma incidência duas a três vezes superior à reportada para crianças no geral, com idade inferior a 5 anos (9). Também a nível global, em 2015, cerca de 45% das admissões hospitalares e 46% das mortes em contexto hospitalar, causadas por infeção pelo RSV, ocorreram em crianças com idade inferior a 6 meses (10). De acordo com dados nacionais, entre 1998 e 2000, 66-85% das crianças hospitalizadas com infeção por RSV tinham idade inferior a 6 meses (13). Num estudo realizado entre 2000 e 2002, no Hospital de São Francisco Xavier em Lisboa, esse valor foi de 55,5% (14). Já entre 2015 e 2018, a nível nacional, esse valor foi de 48% (11).

Normalmente, 60-70% das crianças com um ano de idade já tiveram contacto com este vírus (15) e a grande maioria são infetadas pelo menos uma vez até aos dois anos de idade (3,7,15,16).

### **1.1.2. Manifestações Clínicas e Tratamento**

A maioria das crianças infetadas pelo RSV apresentam sintomas do trato respiratório superior, como um resfriado. No entanto, 20-30% desenvolve sintomas do trato respiratório inferior como bronquiolite, uma inflamação das pequenas vias aéreas do pulmão, ou pneumonia, uma infeção dos pulmões (3,4,7). Este vírus é responsável por 30 a 90% dos casos de bronquiolite e até 50% dos internamentos por pneumonia durante o primeiro ano de vida (5). Entre 2000 e 2002, 60,9% das crianças com idade inferior a 36 meses, admitidos num hospital em Lisboa com diagnóstico de bronquiolite, apresentavam infeção por RSV (14). Segundo um estudo realizado em dois hospitais portugueses entre 2005 e 2006, em crianças até aos 36

meses de idade admitidas com infecção por RSV, 86,9% dos casos apresentavam bronquiolite, 10,3% pneumonia, 1,5% laringite e 1,2% infecção do trato respiratório superior (17).

A bronquiolite é a manifestação clínica mais observada nos dois primeiros anos de vida (1,3,16). Esta é caracterizada por inflamação e edema das vias aéreas, com produção de muco e consequente obstrução das mesmas (3). Nos primeiros dois a quatro dias cursa com sintomas do trato respiratório superior como rinorreia e congestão, seguindo-se os sintomas do trato respiratório inferior como tosse, taquipneia, dispneia e aumento do esforço respiratório (16).

Na infecção por RSV também são frequentemente observados sintomas sistémicos como febre, mal-estar, mialgias e cefaleias (6). Lactentes nas primeiras semanas de vida podem apresentar outros sintomas como prostração, diminuição do apetite e irritabilidade, acompanhados de sintomas menores do trato respiratório (4,7).

Não existe um tratamento disponível para infecção por RSV, passando apenas por uma avaliação do estado respiratório, hidratação e, se necessário, aspiração das vias aéreas superiores (4). A maioria das crianças saudáveis infetadas por este vírus não necessitam de hospitalização. Contudo, quando necessária, baseia-se em cuidados de suporte sintomático, com alta médica após 2 a 3 dias. Os indivíduos com maior risco de doença grave são recém-nascidos prematuros, lactentes abaixo dos 6 meses de idade, crianças jovens com cardiopatia congênita ou doença pulmonar crônica, doentes com imunodeficiência, doentes com condições neurológicas ou neuromusculares, adultos com patologia cardiopulmonar e idosos com doença cardíaca ou pulmonar (2). No primeiro ano de vida, 1-3% das crianças necessitam de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior grave, sendo nos primeiros 6 meses de vida que ocorre maior frequência de hospitalização (4,7). Observa-se ainda que crianças com infecção grave do trato respiratório inferior, causada por RSV nos primeiros meses de vida, têm maior risco de desenvolver asma (3,16,18).

### **1.1.3. Transmissão e Período de Incubação**

As crianças são normalmente expostas a este vírus em creches ou escolas (7,19). A transmissão do RSV dá-se por contacto direto, a curtas distâncias de pessoas infetadas, através de gotículas respiratórias ou por contacto indireto através de aerossóis, que são pequenos o suficiente para permanecerem no ar durante várias horas e serem inalados (20). A transmissão deste vírus também é possível através do contacto das mãos em superfícies contaminadas com secreções e o posterior contacto com a mucosa da boca, nariz ou ocular (4,16). O RSV pode sobreviver até 6 horas em superfícies duras como mesas, berços, brinquedos, maçanetas, entre outros, mas também em superfícies macias como tecidos, por períodos mais curtos. Este vírus permanece viável nas mãos durante cerca de 30 minutos, pelo que a sua

higienização é fulcral na prevenção da transmissão (4,7). A lavagem com detergentes danifica o envelope lipídico que envolve o vírus, retirando-lhe assim a sua capacidade de infetar (21).

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) os indivíduos infetados com o RSV são contagiosos durante 3 a 8 dias. No entanto, alguns indivíduos imunodeprimidos podem continuar a transmitir o vírus até 4 semanas, mesmo após cessarem os sintomas (7).

O seu período de incubação varia de 2 a 8 dias, no entanto, a maioria dos infetados com o RSV apresentam sintomas 4 a 6 dias após o contacto com o vírus (2), com uma duração média de 5 a 7 dias e recuperação em uma a duas semanas (3,4,7).

#### **1.1.4. Imunidade**

A maioria dos recém-nascidos adquire imunidade contra a infeção por RSV por via transplacentária, pelos anticorpos adquiridos da mãe, mas essa proteção diminui quando estes atingem três a cinco meses de idade (22). A reinfeção por este vírus ao longo da vida é comum, uma vez que este não confere imunidade completa, sendo que por norma as infeções subsequentes são menos graves que a infeção primária, já que estas conferem alguma imunidade (2,4,19,23).

#### **1.1.5. Diagnóstico**

Os sintomas clínicos provocados pelo RSV são pouco específicos e podem sobrepor-se com os sintomas de outras infeções respiratórias. Assim, estes não são suficientes para diferenciar a infeção por RSV de infeções provocadas por outros vírus respiratórios, sendo necessária uma confirmação laboratorial (2,3,7). No entanto, na maioria dos casos de crianças com bronquiolite, tanto em ambiente de ambulatório como de internamento, não é recomendado a realização do diagnóstico de etiologia viral, uma vez que não serve de base para o diagnóstico de bronquiolite e tratamento (4), que é maioritariamente clínico (16).

Para a realização do diagnóstico laboratorial podem ser utilizadas diferentes amostras respiratórias tais como lavado nasal, zaragatoa nasofaríngea, zaragatoa orofaríngea, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar (2). O local de onde a amostra é colhida é importante para a sensibilidade do teste de diagnóstico. A zaragatoa nasofaríngea é a mais recomendada, sendo mais sensível que a zaragatoa orofaríngea devido à presença de uma maior carga viral na nasofaringe (24).

Existem vários testes laboratoriais disponíveis, contudo, os mais utilizados na rotina são os testes de antígeno e os ensaios de diagnóstico molecular (2,4,7).

O teste de antígeno, normalmente um imunoenensaio cromatográfico, fornece um resultado ao fim de 30 minutos (2). Este apresenta uma sensibilidade de 80-90% em lactentes e crianças jovens, que diminui quando se trata de crianças mais velhas ou adultos, uma vez que podem apresentar menor carga viral nas vias aéreas superiores (4,7). Ainda assim, a sua sensibilidade é mais elevada durante os primeiros dias após o início da doença. Os testes de antígeno podem apresentar resultados falsos positivos devido à reatividade cruzada com proteínas semelhantes às do RSV, e resultados falsos negativos devidos essencialmente à variação antigénica do vírus (24).

O ensaio da Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) permite a extração do ARN do vírus e a posterior amplificação e deteção do mesmo. Este teste apresenta elevada sensibilidade e especificidade em lactentes, crianças e adultos, sendo o teste mais utilizado para o diagnóstico de infeção por RSV. Alguns *kits* comerciais disponíveis no mercado são ensaios multiplex que permitem a deteção simultânea de múltiplos vírus respiratórios a partir de uma única amostra nasofaríngea, com resultados ao fim de cerca de 3 horas (2,4,7).

Apesar dos testes de antígeno apresentarem menor sensibilidade e especificidade que o RT-PCR, continuam a ser utilizados pois são menos dispendiosos e fornecem resultados num curto espaço de tempo, como já referido anteriormente (24). Por outro lado, os testes moleculares *point-of-care* (POC), que são cada vez mais utilizados nos laboratórios clínicos, tem a vantagem de fornecer resultados em tempo semelhante aos testes de antígeno, mas com a precisão e o desempenho de um teste RT-PCR (24,25).

Existem ainda outros testes laboratoriais menos utilizados, como por exemplo a cultura viral, que permite o diagnóstico definitivo através do isolamento do Vírus Sincicial Respiratório de células epiteliais humanas tipo 2, mas o seu resultado pode demorar de 4 dias a 2 semanas. O teste serológico permite a deteção de anticorpos específicos contra o RSV, no entanto não é útil no diagnóstico da infeção, uma vez que a presença desses anticorpos pode dever-se a infeções passadas ou à presença de anticorpos maternos nos lactentes (2,4,7).

### **1.1.6. Imunoprofilaxia**

Para prevenir doença grave e hospitalização por RSV em crianças com risco elevado, a *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomenda a utilização do anticorpo monoclonal durante os meses de maior incidência da infeção por RSV (outono, inverno e primavera) (4).

O Palivizumab é um anticorpo monoclonal dirigido contra um epítipo conservado de um local antigénico da proteína de fusão do vírus. Desta forma o anticorpo impede a mudança de conformação necessária à proteína de fusão para que se dê a junção do envelope viral com a membrana plasmática da célula epitelial

respiratória, não sendo assim possível a entrada do vírus na célula e conseqüentemente a sua replicação (4,5). A administração deste anticorpo monoclonal não previne infecção por RSV, nem permite tratar crianças que já tenham desenvolvido doença grave (7). No entanto, a imunoprofilaxia com Palivizumab tem demonstrado uma redução da frequência de hospitalização devido a infecção por RSV em lactentes de risco elevado até 80% (3). Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), este medicamento deve ser administrado mensalmente, via injeções intramusculares, até 5 doses, em crianças com cardiopática congénita, com comorbilidades pulmonares ou com imunodeficiência das células T, e em lactentes e prematuros com comorbilidades pulmonares. A primeira administração deverá ser feita a partir da segunda quinzena de outubro, de acordo com o início da epidemia e a última será na segunda quinzena de fevereiro do ano seguinte (5,13).

Enquanto os anticorpos usados na imunoprofilaxia são dispendiosos e o seu efeito é transitório, a vacinação ativa representaria uma abordagem mais económica na prevenção da infecção por RSV e da sua transmissão a indivíduos de risco elevado. Nos últimos anos tem havido um investimento científico para aumentar o conhecimento acerca do Vírus Sincicial Respiratório, bem como para o desenvolvimento de vacinas (1,3). Em 2019 estavam em desenvolvimento cerca de 43 vacinas, não estando, ainda, nenhuma aprovada até à data (3).

### **1.1.7. Sazonalidade**

Os fatores ambientais inerentes à época do outono e inverno promovem, na sua generalidade, a disseminação de infeções respiratórias causadas por vírus. A temperatura e humidade afetam as propriedades das proteínas da superfície viral e da membrana lipídica, modulando a viabilidade dos vírus. Está descrito na literatura que baixas temperaturas promovem a ordenação dos lípidos da membrana viral do RSV, contribuindo para a estabilidade da partícula viral e a humidade facilita a deposição de partículas pesadas em superfícies. Estudos de transmissão de vírus respiratórios revelam que esta se torna mais eficiente a baixa humidade e temperatura, em torno dos 5°C (26–28). Estes fatores juntamente com a baixa intensidade de radiação ultravioleta possibilitam a propagação do vírus pelas gotículas respiratórias, bem como a sua sobrevivência em superfícies contaminadas (5).

A temperatura e humidade típicas dessa época do ano, bem como a reduzida radiação ultravioleta e o conseqüente baixo nível de vitamina D, podem contribuir igualmente para o comprometimento da resposta imune inata contra infeções causadas por vírus respiratórios durante o inverno (26,27).

As condições ambientais desta época como o frio e a chuva favorecem a aglomeração de pessoas em locais fechados e pouco ventilados. Estes padrões comportamentais humanos afetam a frequência de contacto entre indivíduos infetados e indivíduos suscetíveis, o que se traduz numa maior probabilidade de transmissão de um vírus (26,27,29).

O RSV é um vírus sazonal, isto é, circula de forma periódica, numa época específica do ano (3). A sua época sazonal corresponde ao período do ano em que normalmente se registam os casos de infeção. Em termos globais, a epidemia por este vírus começa no hemisfério sul entre abril e setembro e na região equatorial entre agosto e dezembro, movendo-se para o hemisfério norte entre outubro e maio (2,18,30). Em regiões de clima temperado, a circulação deste vírus tem um padrão sazonal, com um pico nos meses do outono e inverno continuando até à primavera. A sua atividade no hemisfério sul apresenta um pico em maio, junho ou julho, enquanto no hemisfério norte o seu pico é em janeiro ou fevereiro (2). A epidemia de RSV em ambos hemisférios dura entre 5 a 8 meses, contudo já foram descritas epidemias com uma duração mais reduzida em Espanha, Reino Unido, Israel, e Austrália (18). Países com climas tropicais apresentam grande variabilidade no seu padrão sazonal (2). Países com bastante humidade e chuva frequente, como Moçambique e Malásia, o RSV tende a prolongar-se por mais tempo, podendo durar até 10 meses (18).

Em Portugal, a época sazonal do RSV situa-se entre outubro e maio do ano seguinte (31). Estudos nacionais, realizados entre 1998 e 2000, em crianças hospitalizadas, revelaram que os picos de maior incidência de RSV ocorreram em dezembro, janeiro e fevereiro (13). Segundo o relatório do Programa Nacional de Vigilância da Gripe (PNVG), da época sazonal de 2017/2018, este vírus foi detetado essencialmente nos meses de dezembro e janeiro (32).

Uma interrupção no padrão sazonal do RSV pode resultar em surtos fora de época. Durante a pandemia da Doença do Coronavírus 2019, do inglês *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), as medidas de mitigação aplicadas foram associadas a uma redução das infeções respiratórias em crianças durante o inverno, incluindo o RSV (2). Estão descritos fatores como a temperatura, a humidade e a aglomeração de crianças nas salas de aula que podem influenciar a epidemiologia dos vírus respiratórios, e assim influenciar a possibilidade de futuras epidemias de RSV durante um período incomum para este vírus (15).

## 1.2. COVID-19

A Doença do Coronavírus 2019 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus, o vírus Síndrome Respiratória Aguda Severa – Coronavírus – 2, do inglês *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (4,33,34). Este vírus pertence à ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae* e género *Betacoronavirus*, linhagem B. É um vírus de ARN de cadeia simples, com envelope, polaridade positiva, não segmentado (4). O seu envelope viral é revestido por diferentes proteínas: glicoproteína da espícula (S), envelope (E) e proteína da membrana (M) (35).

Este vírus começou a circular na China, em Wuhan, em dezembro de 2019, e desde então disseminou-se rapidamente por todo o mundo. Em janeiro de 2020 foram reportados os primeiros casos fora da China (4). A 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia da COVID-19 (33).

Em março de 2021, um ano após o início desta pandemia, já tinham sido reportados a nível global mais de 112 milhões de casos e 2,5 milhões de óbitos (4). O SARS-CoV-2 foi detetado pela primeira vez em Portugal a 2 de março de 2020. Dois anos após o primeiro caso, já tinham sido confirmados 3 282 457 casos em Portugal e 21 039 óbitos (36).

### **1.2.1. Manifestações Clínicas e Tratamento**

Clinicamente, a COVID-19 varia desde formas assintomáticas até doença grave. O período de incubação desta doença, ou seja, o tempo entre a exposição ao vírus e o início dos sintomas, varia de 2 a 14 dias, contudo a maioria das pessoas infetadas apresentam sintomas após 5 a 6 dias (4,37), sendo estes compatíveis com um resfriado, gripe ou pneumonia (34).

Este vírus apresenta uma elevada afinidade pelo trato respiratório superior, conjuntivas e trato gastrointestinal, o que lhe permite atingir as vias aéreas com relativa facilidade (35). Os sintomas mais comuns são febre, tosse, astenia, ageusia (perda de palato) e anosmia (perda de olfato), sendo que também são observados outros sintomas constitucionais como mal-estar e mialgia, tal como observado em infeções respiratórias causadas por outros vírus respiratórios. Os sintomas menos comuns incluem dor de garganta, congestão nasal, cefaleias, diarreia, vômitos, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés e olhos vermelhos ou irritados (33–35).

Independentemente da sua faixa etária, alguns doentes podem desenvolver doença grave, com dificuldade respiratória ou dispneia, perda de mobilidade, desorientação ou dor precordial, aumentando o risco de morte em determinados casos. Os doentes de maior risco são os que apresentam comorbilidades como doença cardiovascular, hipertensão, diabetes, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença oncológica e idade avançada (33–35).

A maioria dos indivíduos infetados recupera sem hospitalização. Os doentes com sintomas ligeiros são orientados com tratamento sintomático, nomeadamente com antipiréticos, hidratação e repouso. Em caso de agravamento de sintomas, são encaminhados para a urgência, sendo por vezes necessária a sua hospitalização (37). Existem atualmente alguns fármacos aprovados pelo Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. para o tratamento da COVID-19 (38).

### **1.2.2. Transmissão**

O SARS-CoV-2 transmite-se de pessoas sintomáticas ou assintomáticas por contacto direto, através de gotículas respiratórias, quando uma pessoa infetada tosse, espirra ou fala. A transmissão também pode acontecer a largas distâncias, por contacto indireto, através de aerossóis, que podem manter-se em

suspensão no ar por longos períodos de tempo. Este vírus mantém-se viável em certas superfícies, sendo possível transmitir infecção através do contacto das mãos com superfícies contaminadas e o posterior contacto com a mucosa oral, nasal ou conjuntiva (4,33–35). De forma a prevenir a transmissão do vírus, a generalidade da população deve praticar etiqueta respiratória. Se diagnosticados com COVID-19 devem ficar em isolamento, de acordo com as regras em vigor da DGS (39). Uma vez que é possível inativar o SARS-CoV-2 através do uso de detergentes comuns, é recomendado realizar frequentemente a higienização das mãos com água e sabão ou solução alcoólica bem como a higienização das superfícies (33,34).

A grande maioria das transmissões ocorre por contacto próximo, quando se encontram frente a frente com uma pessoa infetada, durante pelo menos 15 minutos, a menos de 2 metros de distância. Por este motivo, regista-se uma elevada frequência de transmissão durante reuniões familiares ou com grupos de amigos onde o convívio é mais frequente e relaxado. O risco de infecção aumenta substancialmente em ambientes fechados, lotados e mal ventilados, quando comparado com o ar livre, uma vez que os aerossóis podem-se manter mais tempo em suspensão (35).

A carga viral é maior no início da infecção e vai diminuindo com o evoluir do tempo (35). Segundo a literatura, as pessoas infetadas por este vírus podem transmiti-lo desde o 2º dia, antes de apresentar sintomas, até ao 10º dia após o seu início (4). No entanto, é nos primeiros 5 dias depois do início dos sintomas que existe um maior risco infeccioso (35).

### **1.2.3. COVID-19 em Idade Pediátrica**

A frequência da incidência do SARS-CoV-2 nas crianças é muito baixa (19,25,40). Este vírus tem a capacidade de infetar crianças de todas as idades, no entanto, estas representam uma pequena parte dos casos relatados nos estudos da COVID-19. De acordo com dados do Sistema Europeu de Vigilância, entre 04/01/2021 e 20/06/2021, as crianças com idade entre 1 e 11 anos, e entre 12 a 18 anos, representaram apenas 8,5% e 6,6% dos casos, respetivamente (37).

As crianças desenvolvem maioritariamente doença assintomática ou sintomas leves, apresentando menor risco de desenvolver insuficiência respiratória ou pneumonia (37). Mas também se observam casos de doença grave ou morte. Crianças obesas ou com comorbilidades médicas apresentam maior risco de complicações como insuficiência respiratória, lesão cardíaca aguda, lesão renal aguda, choque, coagulopatia ou falência multiorgânica (4).

A transmissão deste vírus também pode ocorrer em contexto escolar, com surtos relatados em creches, ensino básico e ensino secundário, observando-se que as crianças jovens parecem apresentar uma menor frequência de transmissão do SARS-CoV-2 quando comparadas com crianças mais velhas e adultos (37).

#### **1.2.4. Diagnóstico**

Para o diagnóstico laboratorial de infeção por SARS-CoV-2 podem ser utilizadas diferentes testes. O ensaio com maior sensibilidade, e por isso o mais recomendado, é o RT-PCR que deteta a presença de sequências de genes do vírus SARS-CoV-2, isto é, fragmentos de ARN viral, a partir de amostras da nasofaringe. Os testes diretos de antígeno são igualmente bastante utilizados. Estes detetam a presença de antígenos do vírus, proteínas situadas na estrutura externa do mesmo, a partir de amostras da nasofaringe ou nasal. Os testes serológicos determinam a presença ou quantificam os anticorpos específicos para o vírus SARS-CoV-2, avaliando a imunidade à COVID-19, contudo não são utilizados para diagnóstico deste vírus (4).

#### **1.2.5. Vacina**

Após investigação científica intensiva, foram aprovadas algumas vacinas contra a COVID-19. Segundo o *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), estudos realizados até ao momento mostram que as vacinas autorizadas na União Europeia são altamente protetoras contra doença grave de COVID-19, hospitalização e morte, o que indica que são importantes para garantir proteção da saúde pública e o controlo da pandemia (37,41).

O plano nacional de vacinação da COVID-19 iniciou em Portugal a 27 de dezembro de 2020. No final de março de 2022 já tinham sido totalmente vacinadas 8 822 591 pessoas, o que corresponde a cerca de 85,6% da população portuguesa (36).

#### **1.2.6. Medidas de controlo da pandemia de COVID-19**

Uma vez que foi observado um aumento do número de doentes hospitalizados com COVID-19 nos primeiros meses de 2020, foi necessário implementar medidas de intervenção não farmacológicas, isto é, medidas de saúde pública que visam prevenir e/ou controlar a transmissão do SARS-CoV-2 na comunidade (37).

Como já referido, os locais favoráveis à transmissão deste vírus são espaços lotados, fechados e mal ventilados (4). Assim, as medidas implementadas mundialmente, bem como em Portugal (42), incluem a proteção da face pelo uso de máscaras, a higienização e desinfecção das mãos, a etiqueta respiratória, a promoção do distanciamento físico e o isolamento de casos positivos bem como o rastreio de contactos (37,40).

Como resposta à pandemia de COVID-19, foi declarado em Portugal o primeiro estado de emergência a 16 de março de 2020, que durou até 3 de maio de 2020. Durante este período foi implementado o primeiro

confinamento, em que a população tinha indicação para permanecer nas suas residências. As atividades presenciais das escolas de todos os graus de ensino foram suspensas; as fronteiras foram encerradas; o teletrabalho foi exigido quando possível; a atividade comercial não essencial foi suspensa, assim como a restauração, os bares e discotecas; foi interdito ajuntamentos de pessoas, bem como limitado o acesso aos centros comerciais e serviços públicos. A partir de maio de 2020 passou a ser obrigatório o uso de máscara em espaços interiores, como supermercados, lojas e transportes públicos, bem como nas escolas. A partir de outubro de 2020 passou a ser obrigatório o uso de máscaras também em ambientes externos. Em novembro de 2020 foi proclamado um recolher obrigatório entre as 23 horas e as 5 horas e nos concelhos classificados como de risco muito elevado foi deliberado confinamento durante os fins-de-semana. A partir do final novembro de 2020 foi decretado um novo estado de emergência, com um novo confinamento, foram suspensas novamente as atividades presenciais das escolas de todos os graus de ensino. Apesar de o decreto de confinamento e o encerramento das creches e ensino básico terem sido revogados em abril de 2021, grande parte das medidas mantiveram-se até junho de 2021, momento em que as medidas de controlo da COVID-19 foram aliviadas em Portugal. Em dezembro de 2021 o teletrabalho foi novamente priorizado e voltaram a encerrar as creches e os ateliês de tempo livre até janeiro de 2022 (43).

As medidas de intervenção não farmacológicas desempenharam um papel importante na redução das frequências de transmissão e do impacto da COVID-19 na União Europeia e no Reino Unido (37).

Ao longo da pandemia e de acordo com a sua evolução algumas restrições foram impostas e levantadas em diversos momentos, como é o caso da suspensão das atividades presenciais das escolas. Apesar de não reduzir o impacto da pandemia, segundo o ECDC, durante a fase de transmissão generalizada do SARS-CoV-2, associada a elevadas taxas de hospitalização e mortalidade, o encerramento das escolas era necessário, especialmente se a disseminação do SARS-CoV-2 coincidissem com época de outros vírus respiratórios, o que poderia levar à rotura dos sistemas de saúde. Durante a fase de transmissão comunitária, o encerramento das escolas já não era recomendado, pois havia poucas evidências que esta medida pudesse ter efeito na transmissão do SARS-CoV-2 na comunidade (37). A associação entre o encerramento das creches e das escolas com um declínio nos casos de COVID-19 tem várias explicações possíveis. Além de ter um efeito direto no controlo da transmissão do vírus entre as crianças, provoca mudanças sociais nas rotinas familiares, com os pais a recorrer a opções alternativas de cuidados infantis, modificando os seus horários de trabalho, diminuindo a mobilidade e aumentando o teletrabalho (44). Além de as crianças apresentarem maioritariamente sintomas ligeiros e aparentemente não serem o principal vetor deste vírus na comunidade, é significativo o impacto desta medida na educação das crianças, na economia das famílias e na sociedade como um todo (37).

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 teve um impacto significativo na saúde da população mundial. Além de provocar milhões de hospitalizações e mortes, afetou indiretamente outros setores,

nomeadamente o atraso do diagnóstico e tratamento de outras doenças, aumento dos problemas de saúde mental, interferência no desenvolvimento e aprendizagem das crianças, entre outros (45).

### **1.3. Atividade do Vírus Sincicial Respiratório durante a pandemia da COVID-19**

Durante a pandemia da COVID-19, a fim de reduzir a transmissão do vírus SARS-CoV-2, foram aplicadas variadas medidas de restrição como medidas de intervenção não farmacológicas, já referidas, que afetaram igualmente a atividade de outros vírus respiratórios sazonais (25,40,46,47).

#### **1.3.1. Diminuição da atividade do Vírus Sincicial Respiratório na sua época sazonal**

A pandemia da COVID-19 coincidiu com o pico epidémico de vírus respiratórios como o vírus influenza e o RSV no hemisfério norte (28). Na maioria desses países assistiu-se a uma diminuição repentina de infeções por RSV logo após a introdução das medidas de intervenção não farmacológicas nos meses de fevereiro e março de 2020 (15,40). Foi o caso da Finlândia onde se registou uma diminuição da frequência média diária de episódios de infeção do trato respiratório nas urgências pediátricas (48,49).

Na Itália, Finlândia, Bélgica, Reino Unido e Estados Unidos da América (28,48,49), a epidemia de RSV, na época sazonal de 2019/2020, terminou mais cedo do que em épocas anteriores. Em Espanha, entre março e maio de 2020, registaram-se menos casos de infeção por RSV que o esperado (50). Este achado deveu-se provavelmente, às restrições impostas como o distanciamento físico entre crianças, o encerramento de creches e escolas e ausência de atividades extracurriculares, conhecidos como uma das principais fontes de transmissão viral (48,49). Após a reabertura das creches e das escolas na primavera, por exemplo na Finlândia, não foi observado um aumento da incidência das infeções respiratórias sazonais, o que pode ser explicado pelo facto de as crianças ainda terem imunidade prévia a esses agentes (49).

As medidas de controlo da pandemia da COVID-19 foram implementadas no hemisfério sul antes do início da época sazonal dos vírus respiratórios e foram mantidas ao longo do tempo por períodos diferentes, nos vários países, de acordo com a evolução da pandemia (28). Na época sazonal de outono/inverno, onde deveriam circular os vírus respiratórios comuns, foi observada uma redução das infeções respiratórias não causadas por SARS-CoV-2 (2,15,47). A circulação do RSV em países do hemisfério sul (Tabela 1) como Austrália, Nova Zelândia, África do Sul, Brasil e Argentina foi escassa na época sazonal de outono/inverno de 2020, entre os meses de maio e setembro (15,40).

Tabela 1 – Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na época sazonal de 2020 em países do hemisfério sul

País	Época	Comportamento do RSV	Medidas de saúde pública aplicadas no contexto da COVID-19
<b>Austrália (New South Wales)</b>	Abril a junho de 2020 (21)	Diminuição da frequência de infecção por RSV e da admissão hospitalar por bronquiolite quando comparado com dados de 2015 a 2019 (21).	
<b>Austrália (Western Australian)</b>	Março a agosto de 2020 (semana 14-35) (51)	Diminuição da frequência de positividade do RSV para 0,28% quando comparado com dados de 2012 a 2019 que variava entre 23,3% e 30,4%, apesar de terem sido realizadas um maior número de pesquisas de RSV do que em anos anteriores (51).	As creches permaneceram abertas mas com baixa assiduidade e escolas mantiveram-se abertas durante maior parte do outono/inverno (21,51).
<b>Austrália (Victoria)</b>	Inverno de 2020 (52)	Diminuição da frequência de infecção por RSV (52).	
<b>Nova Zelândia</b>	Março a abril de 2020 (53)	Redução em 98% de infecções respiratórias causadas pelo RSV, quando comparado com dados de 2015 a 2019 (53).	Medidas mais restritas como o confinamento e encerramento de escolas e fronteiras (53).
<b>África do Sul</b>	Março a maio de 2020 (semana 14-22) (54)	Declínio da detecção semanal de RSV quando comparado com dados de 2013 e 2019 (54).	Encerramento das escolas, uso de máscara facial e higienização das mãos (54).
<b>Brasil</b>	Maio a agosto de 2020 (55)	Não foram observados casos de RSV (55) e foi observada uma redução de hospitalizações por bronquiolite aguda em crianças com idade inferior a 1 ano (56).	Encerramento das creches, escolas e de negócios e serviços não essenciais (56).
<b>Argentina</b>	Outono e inverno de 2020 (45,57)	Não foram observados casos de RSV em crianças hospitalizadas com infecção aguda do trato respiratório (45,57).	Encerramento de fronteiras e de instituições de ensino (45,57).

Legenda: COVID-19- Doença do Coronavírus 2019; RSV- Vírus Sincicial Respiratório

Durante a época sazonal de outono/inverno de 2020/2021 também se verificou uma escassa circulação do RSV nos países do hemisfério norte (Tabela 2) como Estados Unidos da América, Japão, Coreia do Sul, Israel, Reino Unido, Holanda, Espanha, Alemanha, Suíça, Finlândia e Portugal (15,40). Durante a pandemia da COVID-19, de um modo geral, foi relatado em todo o mundo uma diminuição de até 98% de casos de infecção por RSV (58).

Tabela 2 – Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na época sazonal de 2020/2021 em países do hemisfério norte

País	Época	Comportamento do RSV	Medidas de saúde pública aplicadas no contexto da COVID-19
<b>Estados Unidos da América</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (23,59,60)	Diminuição da incidência de RSV (23,59,60). A transmissão do RSV diminuiu em pelo menos 20% desde a introdução das medidas de controlo da pandemia (46).	Encerramento de escolas e restrições de viagens (23,59,60).
	<b>(New York)</b> Setembro de 2020 e janeiro de 2021 (58)	Não foram reportados casos de infeção por RSV (58).	
<b>Japão</b>	Outono e inverno de 2020 (61)	Não houve registo da epidemia de RSV até ao fim de 2020 (61). A média de casos mensais de infeção por RSV diminuiu cerca de 85% quando comparado com dados prévios de 6 anos (62).	Encerramento das escolas e restrições de viagens (61).
<b>Coreia do Sul</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (63)	A frequência de positividade do RSV situou-se perto de zero (63). Na Coreia do Sul também foi observada uma grande diminuição da deteção do RSV em 2020 (64).	Escolas mantiveram-se abertas (63).
<b>Israel</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (65)	Não foram detetados casos de infeção por RSV (65).	Encerramento das escolas e restrições de viagens (65).
<b>Reino Unido</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (15,40,66)	Não houve registo da epidemia de RSV (15,40,66).	Encerramento de creches e escolas de ensino básico durante 8 a 9 semanas (15).
<b>Holanda</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (15)	Não houve registo de epidemia de RSV (15).	Encerramento de creches e escolas de ensino básico durante 8 a 9 semanas (15).
<b>Espanha</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (50,67)	Diminuição substancial dos casos de infeção por RSV quando comparado com dados prévios de 4 anos (50,67).	Confinamento e encerramento das escolas (67).
<b>Alemanha</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (25)	Diminuição da incidência de RSV para 0% em comparação com dados de 2018 a 2020 em que variou entre 10,65% a 21,08% (25).	-
<b>Suíça</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (68)	Não foram observados casos de infeção por RSV (68).	Creches e escolas abertas, com uso obrigatório de máscara em crianças acima dos 12 anos de idade (68).
<b>Finlândia</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (30)	Diminuição da incidência de RSV. Apenas foram reportados alguns casos no início de janeiro de 2021 (30).	Confinamento e encerramento das creches e das escolas (30).
<b>Portugal</b>	Outono e inverno de 2020/2021 (69)	Foram observados níveis basais de casos de infeção por RSV (69).	Confinamento e encerramento de creches e escolas de ensino básico (43).
<b>França</b>	Fevereiro de 2021 (semana 5) (70)	A epidemia de RSV começou com um atraso de 12 semanas após o fim do segundo confinamento e das férias de natal, onde as medidas foram relaxadas (70).	Creches e escolas de ensino básico abertas com fortes medidas de higiene (70). Relaxamento das medidas desde novembro de 2020 até fevereiro de 2021 (15).
<b>Islândia</b>	Fevereiro de 2021 (semana 6) (15)	A epidemia de RSV começou com um atraso de cerca de 4 a 10 semanas (15,70).	Creches e escolas de ensino básico abertas com fortes medidas de higiene. Relaxamento das medidas desde novembro de 2020 até fevereiro de 2021 (15).

Legenda: COVID-19- Doença do Coronavírus 2019; RSV- Vírus Sincicial Respiratório

Uma vez que a transmissão do RSV é semelhante à do SARS-CoV-2 (66), vários condicionalismos impostos pela pandemia da COVID-19 como é o caso das intervenções não farmacológicas, o encerramento das creches e ensino básico, encerramento de fronteiras e restrições de viagens, assim como a competição viral, podem fazer a diferença na transmissibilidade pessoa-a-pessoa, e pensa-se que tiveram um importante papel na diminuição do RSV (59,61). O *COVID-19 Stringency Index*, uma plataforma que mede o rigor das medidas aplicadas com base em nove indicadores (71), sugere que os países em que não foi observada a epidemia de RSV aplicaram medidas mais rigorosas no controlo da pandemia quando comparados com países em que esta foi observada (15,71). Os indicadores utilizados incluíram o encerramento das escolas, encerramento dos locais de trabalho, cancelamento de eventos públicos, restrições de reuniões públicas, encerramento dos transportes públicos, recolher obrigatório, campanhas de informação pública, restrições aos movimentos internos e controlo das viagens internacionais (71).

As medidas de intervenção não farmacológicas podem ter reduzido as infeções transmitidas por aerossóis e gotículas respiratórias (63). O distanciamento físico reduz as hipóteses de contacto com indivíduos infetados, as máscaras faciais bloqueiam a transmissão do RSV por meio de gotículas respiratórias e a higienização das mãos diminui a capacidade do vírus infetar o hospedeiro. Uma vez que não foi detetado um aumento de casos de infeção por RSV, tanto na Europa como na Austrália, após a retirada de medidas mais restritivas e a conservação destas medidas de intervenção não farmacológicas, pensa-se que estas são mais eficazes na redução da transmissão do RSV (28).

Em países como o Reino Unido (40,66) e a Holanda, que mantiveram as creches e as escolas de ensino básico fechadas durante um maior período de tempo, pelo menos 8 a 9 semanas, entre novembro de 2020 e março de 2021, não houve qualquer registo de epidemia de RSV durante o outono/inverno de 2020/2021 (15).

Por outro lado, a Islândia e França, países que mantiveram as creches e as escolas de ensino básico abertas e aliviaram gradualmente as medidas de intervenção não farmacológicas desde novembro de 2020 até fevereiro de 2021, foram dos poucos países em que na época sazonal de 2020/2021 a epidemia de RSV foi observada, tendo contudo surgido mais tarde que o habitual (15). Em França, durante o pico desta epidemia, iniciou-se o terceiro confinamento devido à COVID-19 com o encerramento das creches e pouco tempo depois o encerramento das escolas de ensino básico devido às férias escolares. Após este período, foi observada uma diminuição do número de casos positivos de RSV, tendo sido esta epidemia mais curta comparativamente a anos anteriores (70,72). Pensa-se que as medidas de intervenção não farmacológicas, aplicadas em França, não impediram totalmente a circulação do RSV entre as crianças em idade escolar enquanto as instituições de ensino se mantiveram em funcionamento, podendo ter-se registado simultaneamente uma diminuição no cumprimento das mesmas (72).

O papel do encerramento das creches e das escolas na redução de infecções respiratórias é controverso (28). Alguns países como a Coreia do Sul mantiveram sempre as suas escolas em funcionamento (63), outros como a Finlândia (30) e a Espanha (67) reabriram as escolas a partir de agosto e setembro de 2020, respetivamente, antes do início da época sazonal do RSV, enquanto que outros países implementaram o encerramento parcial, com o ensino presencial para algumas crianças e à distância para outras, tendo sido observado em todos estes países uma diminuição da incidência de RSV na sua época sazonal de 2020/2021 (28). Após a reabertura das creches e das escolas era esperado que os casos de infecção por RSV voltassem a surgir, uma vez que o uso de máscara não era obrigatório em crianças de todas as idades e era difícil estas cumprirem o distanciamento físico bem como a higienização frequente das mãos. Contudo, não foi observado um aumento de casos de infecção. Outra hipótese apresentada em alguns estudos defende que os adultos podem ser os que mais contribuíram para a atual mudança na epidemiologia do RSV, pois foram os que mais mudaram seus hábitos diários (73). Isto pode indicar que, nestes casos, o uso de outras intervenções não farmacológicas em crianças mais velhas e adultos impediram a transmissão do vírus mesmo após a abertura das escolas (30,67).

De acordo com alguns estudos, o encerramento de fronteiras e restrições de viagens internacionais pode ter impedido a disseminação do RSV entre diferentes países (53,57,59,61,65). No entanto, através de dados epidemiológicos de outros estudos, é possível verificar que geralmente as epidemias iniciam-se localmente e em simultâneo em diferentes países, não dependendo apenas da introdução de vírus importado de outros países, pelo que o encerramento das fronteiras pode não ter sido a principal causa para a diminuição dos casos de infecção por RSV (28).

A interferência viral foi apontada como uma possível causa da redução das infecções respiratórias causadas por RSV. Uma vez que a atividade do SARS-CoV-2 foi dominante, este vírus pode ter competido com o RSV, impedindo a sua normal atividade (15,47). A interferência entre vírus respiratórios já foi observada entre o vírus influenza e o RSV, que apesar de ambos serem predominantes no inverno, não partilham picos durante o mesmo período temporal (26). Essa hipótese é apoiada pela baixa frequência de coinfeção entre SARS-CoV-2 e outros vírus respiratórios (28).

Outros vírus respiratórios continuaram a circular no outono/inverno em vários países de ambos hemisférios, embora com uma frequência mais baixa. Os motivos pelos quais existe uma variação na frequência de transmissão entre os diferentes vírus respiratórios não são bem conhecidos, tendo alguns estudos apontado outros mecanismos, nomeadamente características virológicas intrínsecas para explicar essas diferenças (64). Na Austrália, em junho de 2020, apenas foi observada a atividade do rinovírus entre crianças (21), assim como na Nova Zelândia, onde a incidência deste vírus aumentou (53). Na Coreia do Sul, em 2020, a frequência de deteção dos vírus com envelope como os vírus influenza, parainfluenza, metapneumovírus e RSV, reduziu até 100%, enquanto os vírus sem envelope como o rinovírus, bocavírus humano e o adenovírus persistiram. A ausência do envelope torna estes vírus mais

resistentes à inativação por detergentes e desinfetantes, pelo que é possível que tenham sobrevivido durante mais tempo em superfícies, mantendo a sua infeciosidade (63,64).

### 1.3.2. Surto inter-sazonal de Vírus Sincicial Respiratório

Uma alteração na atividade e na transmissão sazonal do RSV pode levar ao aparecimento de surtos fora da sua época sazonal, que ocorrem entre duas épocas sazonais, designadas de épocas inter-sazonais. Desta forma, as futuras epidemias de RSV podem ter início fora da sua época sazonal habitual, durante o inverno, e serem mais graves que o normal (2,15,46). De uma forma geral, a intensidade e o momento em que futuros surtos possam ocorrer irá depender da interação entre a dinâmica da suscetibilidade e da transmissão (46).

Depois de na época sazonal de outono/inverno de 2020 no hemisfério sul e 2020/2021 no hemisfério norte terem-se observado poucos casos de infeção por RSV, a comunidade científica previa que a próxima epidemia deste vírus pudesse estar relacionada com o relaxamento das medidas de controlo da COVID-19 (74). À medida que a pandemia foi evoluindo e foram disponibilizadas vacinas contra a COVID-19, foi-se assistindo a um alívio gradual das medidas de restrição um pouco por todo o mundo (4,15).

No final do inverno de 2020, início da primavera/verão, foi observado um aumento da atividade do RSV nos países do hemisfério sul (Tabela 3) como Austrália e África do Sul (2,15,40).

Tabela 3 – Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na primavera/verão de 2020/2021 em países do hemisfério sul

País	Época	Comportamento do RSV	Medidas de saúde pública aplicadas no contexto da COVID-19
Austrália	Final de setembro de 2020 (15,74)	Aumento da atividade do RSV, com um atraso de 6 meses comparativamente com anos anteriores (15,74).	Alívio de medidas (15,74).
		Em New South Wales esta epidemia foi mais curta que o usual, durando apenas 4 meses em comparação com uma média de 6 meses entre 2016 e 2019 (15).	
		Em Western Australian esta epidemia superou o número médio de casos de infeção por RSV de 2012 a 2019 (74).	
		No Estado de Victoria esta epidemia começou em janeiro de 2021, 4 meses mais tarde comparativamente que os restantes estados (52).	
Africa do Sul	Final de julho de 2020 (54)	Aumento progressivo do número de casos de infeção por RSV (54). Esta epidemia durou 5 semanas, sendo mais curta quando comparada com dados de 2009 a 2016 que durou entre 19 a 33 semanas (15).	Reabertura parcial de atividades selecionadas, bem como a reabertura parcial das escolas (54).

Legenda: COVID-19- Doença do Coronavírus 2019; RSV- Vírus Sincicial Respiratório

Durante a primavera/verão de 2021 também se verificou um aumento da atividade do RSV nos países do hemisfério norte (Tabela 4) como Estados Unidos da América, Japão, Israel, Reino Unido, Holanda, Espanha, Suíça e Portugal (2,15,40).

Tabela 4 - Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na primavera/verão de 2021 em países do hemisfério norte

<b>País</b>	<b>Época</b>	<b>Comportamento do RSV</b>	<b>Medidas de saúde pública aplicadas no contexto da COVID-19</b>
<b>Estados Unidos da América</b>	Fevereiro a maio de 2021 (58,60)	Aumento do número de casos de infecção por RSV (58,60).	Alívio das medidas (58,60).
<b>Japão</b>	Julho de 2021 (61)	Apesar da sazonalidade ter alterado ligeiramente entre 2017 e 2019, com epidemias de RSV mais cedo que o habitual, no verão e outono, foi observado um incomum elevado número de infecções por RSV (61).	Retorno à atividade normal das crianças (61).
<b>Israel</b>	Maio de 2021 (65)	Ressurgimento de casos de infecção por RSV (65). A frequência de positividade para o RSV na população do hospital pediátrico de Ashdod excedeu as frequências observadas nas epidemias passadas de outono e inverno (65).	Reabertura das escolas e o fim do uso obrigatório de máscaras em fevereiro de 2021 (65).
<b>Reino Unido</b>	Verão de 2021 (66,75)	Aumento do número de casos de infecção por RSV (66,75).	Suspensão do confinamento a 19 de julho de 2021 (66,75).
<b>Holanda</b>	Junho de 2021 (Semana 24) (15)	Foi observada uma epidemia de RSV com 28 semanas de atraso (15).	Reabertura das escolas (15).
<b>Espanha</b>	Início de julho de 2021 (67)	Foi observada uma epidemia de RSV com 7 meses de atraso (67). Segundo um estudo da Catalunha, o pico de RSV foi metade do que seria esperado numa época típica de inverno (50).	Reabertura das escolas desde setembro de 2020 até junho de 2021 (67).
<b>Suíça</b>	Abril de 2021 (68)	Aumento do número de casos de infecção por RSV (68).	Alívio das medidas (68).
<b>Portugal</b>	Junho de 2021 (76)	Aumento do número de casos de infecção por RSV (76).	Reabertura das escolas e fim do confinamento em abril de 2021 (43).

Legenda: COVID-19- Doença do Coronavírus 2019; RSV- Vírus Sincicial Respiratório

A reabertura das fronteiras e o regresso das viagens internacionais aumentou a introdução de vírus externos, o que poderia facilitar a propagação do RSV de países com maior atividade deste para outros com menos casos reportados, sendo apontado como um possível fator de disseminação do vírus (23). Segundo um estudo de simulação realizado nos Estados Unidos da América, a introdução de vírus vindos de fontes externas poderia estar associada ao surgimento de uma epidemia de RSV na primavera/verão de 2021 (74). Por outro lado, segundo um estudo Australiano, o aumento inicial dos casos de RSV antecedeu a abertura das fronteiras, sugerindo que esta via não foi o mecanismo primário para o surgimento desta epidemia (74).

A aglomeração de crianças nas salas de aula foi apontada como um possível fator que poderia influenciar a epidemiologia dos vírus respiratórios, uma vez que facilitaria a transmissão dos mesmos (15). Segundo alguns estudos realizados, a reabertura total das creches e das escolas era um dos fatores de risco para o ressurgimento do RSV (77). De acordo com os dados de alguns países (Tabela 3 e Tabela 4), onde se registou uma epidemia tardia do RSV durante a primavera e verão, as creches e as escolas de ensino básico tinham sido reabertas pouco tempo antes (15).

Por outro lado, existem estudos de países que sugerem que a reabertura de escolas não teve um impacto decisivo no aumento do número de casos de infecção por RSV, uma vez que as creches permaneceram abertas durante maior parte do outono/inverno de 2020 na Austrália (21,51) e, no caso de Espanha, as escolas reabriram desde setembro de 2020 até junho de 2021, com medidas de segurança adequadas (67).

No Estado de Victoria, na Austrália, a epidemia de RSV teve início 4 meses mais tarde comparativamente com outros estados. Neste estado, as medidas de intervenção não farmacológicas foram aplicadas de forma mais intensa, durante um longo período, onde por exemplo o encerramento das escolas durou 4 meses. Esta diferença observada entre estados pode ser assim explicada pela rigidez e prolongamento das restrições aplicadas (52).

A baixa atividade do RSV durante a sua época sazonal fez com que a comunidade em geral tivesse um longo período de tempo com uma baixa exposição ao vírus, resultando num aumento da população suscetível a infecção, devido ao défice imunitário (78). O mesmo se verificou nas mulheres grávidas que não foram expostas ao RSV, apresentando concentrações mais baixas de anticorpos contra este vírus, uma vez que existe um declínio natural da concentração dos mesmos. Isto pode traduzir-se numa diminuição da imunidade adquirida nos recém-nascidos após a pandemia de COVID-19, tornando-os mais suscetíveis à infecção por RSV (23,29). Dado que a maioria das crianças contactam com este vírus antes dos dois anos de idade, e as crianças que nasceram em 2020 não foram expostas ao mesmo (23,74), existe um grupo de crianças que pode apresentar risco aumentado de infecção grave por RSV, uma vez que não tiveram oportunidade de desenvolver imunidade contra este agente anteriormente (15). Assim, é possível que este surto na primavera seja explicado pela diminuição da imunidade nas crianças, que levou a um aumento do número de crianças suscetíveis ao vírus (50).

Desta forma previa-se que esta população de crianças suscetíveis fossem infetadas pelo RSV, pela primeira vez, com uma idade ligeiramente superior ao normal (23), com um pico de incidência entre 1 e 2 anos de idade (15). Estudos realizados na Austrália sugerem que, em comparação com o período pré-pandémico, as crianças hospitalizadas por RSV durante este surto fora de época eram significativamente mais velhas (77). Os casos de infecção por RSV observados com atraso nos Estados Unidos da América apresentaram um curso de doença mais grave, possivelmente explicado pela diminuição da imunidade na população (58).

### **1.3.3. Atividade do Vírus Sincicial Respiratório na época sazonal seguinte**

Desde o início da pandemia da COVID-19, os países dos hemisférios sul e norte passaram pela época sazonal do RSV de 2020 e 2020/2021, respetivamente, na qual foi observada uma baixa circulação deste vírus, tendo-se registado poucos casos de infeção por RSV (15,40). Após a época sazonal anteriormente referida, foi observado um aumento da atividade do RSV fora da sua época, isto é, na primavera/verão seguintes, em alguns países de ambos os hemisférios (2,15,40). Assim, existia a incógnita de como seria a próxima época sazonal outono/inverno do RSV de 2021 nos países do hemisfério sul e norte (75).

No outono/inverno de 2021 na maioria dos países do hemisfério sul a atividade do RSV foi novamente observada. Os casos de infeção por RSV aumentaram na Austrália a partir de meados de maio de 2021, para níveis semelhantes aos observados nas épocas sazonais passadas, o que significa que a epidemia de RSV regressou aos padrões normais (15). Na Argentina foi observado um ressurgimento de casos de infeção por RSV a partir de abril de 2021, mas com menor número de casos quando comparado com os surtos de 2018 e 2019 (57). Já na Nova Zelândia, o relaxamento parcial da rígida política de encerramento de fronteiras apenas foi observado a partir de abril de 2021, tendo-se registado um aumento do número de casos de infeção por RSV em julho de 2021, cinco vezes superior quando comparado com os surtos de 2015 a 2019 (78). Por outro lado, os dados disponíveis de África do Sul até meados de junho de 2021 indicavam que a atividade do RSV permaneceu abaixo dos limites sazonais (15).

A época sazonal de outono/inverno de 2021/2022 do hemisfério norte é ainda bastante recente, pelo que ainda não existem muitos estudos relativos à atividade do RSV nestes países. Segundo um estudo de simulação, de acordo com um modelo matemático realizado nos Estados Unidos da América, era esperada uma epidemia de RSV mais intensa que o habitual, em que seriam afetadas crianças mais velhas quando comparado com dados de épocas sazonais anteriores. Segundo este estudo estimava-se que a idade média de hospitalização por infeção por RSV iria retornar gradualmente ao nível pré-pandémico em 2023 (23). No Reino Unido também era esperado uma grande epidemia de RSV durante a época sazonal de outono/inverno de 2021/2022 (75). Em Portugal, a incidência de RSV manteve-se em níveis epidémicos desde junho de 2021 até fevereiro de 2022. Desde então, foi observada uma diminuição dos casos de RSV (Figura 1), apoiando a hipótese de retorno à situação normal (79).

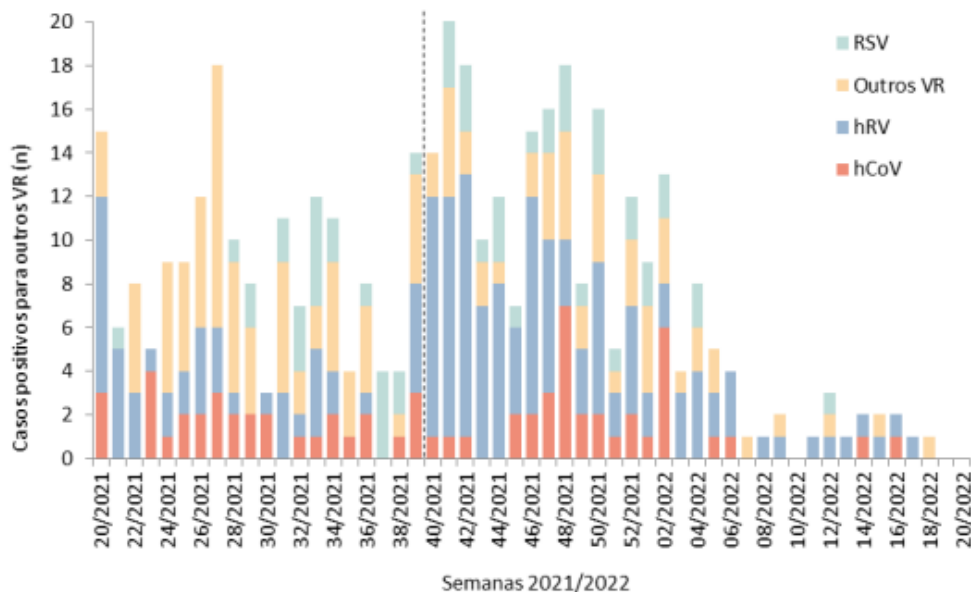


Figura 1 – Distribuição semanal de casos positivos para outros vírus respiratórios detetados na época sazonal de 2021/2022 no Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe e outros Vírus Respiratórios.

Legenda: hCoV–Coronavírus Humano; hRV–Rinovírus Humanos; RSV–Vírus Sincial Respiratório; VR–Vírus Respiratórios. A linha tracejada sinaliza o início da época de vigilância de gripe. Fonte: Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe e outros Vírus Respiratórios da semana 20 da época 2021/2022, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

#### 1.4. Importância de uma Rede de Vigilância do Vírus Sincial Respiratório

A existência de uma rede de vigilância nacional e europeia do RSV é fundamental, uma vez que a infeção por este vírus em crianças tem um peso considerável nos sistemas de saúde na Europa. Assim, a monitorização das infeções provocadas pelo RSV permite que os hospitais estejam previamente preparados para um possível aumento do número de doentes infetados, especialmente crianças (15).

Segundo o ECDC, os objetivos para uma rede de vigilância de RSV eficaz consistem em: descrever a sua sazonalidade e monitorizar a nível regional, nacional e europeu, as tendências da infeção por RSV; medir as frequências de positividade para RSV em diferentes faixas etárias; medir a incidência de infeção por RSV e ajudar a estimar o peso que este vírus tem nos cuidados de saúde por diferentes faixas etárias; contribuir para a compreensão geral do papel deste vírus na doença respiratória e definir grupos de risco; monitorizar características genéticas e antigénicas do RSV bem como mudanças do mesmo; e, por fim, fornecer uma plataforma e uma base de dados para estimar o impacto dos programas de imunização (24).

Um sistema de vigilância da gripe bem estabelecido pode ser usado para a vigilância do RSV (80). Desde 2010 que em Portugal os casos de RSV são detetados através do PNVG, durante a época da gripe (6). Para tal, é usado o padrão da União Europeia, com definição de caso de síndrome gripal, que inclui o início súbito de sintomas, pelo menos um sintoma respiratório (tosse, dor de garganta ou falta de ar) e pelo menos um sintoma sistémico (febre, mal-estar, cefaleia ou mialgia) (80).

O PNVG tem como principais objetivos identificar os vírus da gripe e outros vírus respiratórios em circulação no território nacional, assim como monitorizar a evolução da atividade epidémica da gripe e caracterizar genética e antigenicamente os vírus da gripe (81).

O PNVG compreende uma componente sentinela (clínica) e uma componente não sentinela (laboratorial). A componente sentinela é constituída pela Rede Médicos-Sentinela, a Rede de Serviços de Urgência, a Rede de Serviços de Obstetrícia e a Rede de Unidades de Cuidados Intensivos (81). Esta componente apresenta as frequências de incidência da síndrome gripal, estimadas através da notificação dos novos casos de doença identificados segundo critérios exclusivamente clínicos. A componente não sentinela é constituída pela Rede Portuguesa de Laboratórios de Diagnóstico da gripe. Esta componente apresenta dados laboratoriais de utentes identificados como tendo síndrome gripal e que são testados para vírus influenza, bem como para outros vírus respiratórios como o RSV (31,80). A vigilância clínica ocorre semanalmente durante todo o ano, já a laboratorial decorre durante a época sazonal da gripe que, por norma, se situa entre a semana 40 (outubro) e a semana 20 (maio) do ano seguinte (31). Os dados obtidos são reportados ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) (80). No sentido de adaptar os sistemas de vigilância da gripe à vigilância epidemiológica da COVID-19, e de acordo com as recomendações da OMS e do ECDC, na época de 2020/2021 o PNVG foi reforçado com uma nova rede sentinela, a Rede de Áreas de Atendimento Dedicados aos Doentes Respiratórios (81).

Parte da informação obtida através do PNVG é enviada para o “*ECDC – WHO/Europe Joint Surveillance*”, que juntamente com a informação enviada por mais de 40 países, permite a descrição da atividade gripal na Europa e identifica precocemente eventuais surtos de gripe nesses países (31), fornecendo em tempo real dados para tomadas de decisões relevantes sobre medidas preventivas (68).

Grande parte da informação conhecida relativamente à infeção por RSV advém de sistemas de vigilância da gripe. No entanto, com base nas características clínicas e na definição de caso usada em Portugal é mais fácil diagnosticar gripe do que infeção por RSV, já que estas não são otimizados para a deteção deste vírus (80), podendo a epidemia de RSV ser subestimada (18). De acordo com um estudo realizado em Portugal, entre 2014 e 2018, com dados do PNVG, a frequência de deteção do RSV através da componente sentinela (2,5%), que utiliza a definição de caso de síndrome gripal da União Europeia, foi menor do que a observada noutros países europeus. Já através da componente não sentinela, constituída por laboratórios hospitalares, foi maior (20,7%) do que a encontrada na componente sentinela (6).

Uma uniformização das normas de vigilância do RSV a nível europeu e global permitiria uma maior disponibilidade de dados para análise regional e global, para estimar a carga de RSV e o impacto de futuros programas de imunização. No entanto, este vírus não pertence à lista de notificação obrigatória na União Europeia (68) e não existem na União Europeia atualizações de recomendações gerais sobre a vigilância do RSV (24).

## 2. Objetivo

O presente estudo tem como objetivos estudar o perfil epidemiológico do Vírus Sincicial Respiratório, em utentes pediátricos que recorreram ao Centro Hospitalar da Póvoa de Varzim – Vila do Conde EPE (CHPVVC), no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022. Analisar ainda o efeito das medidas diretas e indiretas de controlo da COVID-19 na atividade do RSV.

## 3. Métodos

Foi realizado um estudo observacional descritivo transversal, através da consulta de registos dos resultados da pesquisa de Vírus Sincicial Respiratório por Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês Polymerase Chain Reaction – PCR), de utentes em idade pediátrica do Serviço de Patologia Clínica do CHPVVC, existente no sistema informático SISLAB®.

A amostra a ser estudada contempla o registo de resultados de todas as pesquisas de Vírus Sincicial Respiratório por PCR, realizadas em utentes com idade pediátrica com  $\leq 18$  anos, que recorreram ao CHPVVC no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022.

Posteriormente foi criada uma base de dados no programa IBM SPSS Statistics 28, onde se procedeu à sua sistematização.

De acordo com a época sazonal do RSV em Portugal (31), a época sazonal do RSV no CHPVVC situa-se entre outubro e maio do ano seguinte. A época inter-sazonal do RSV no CHPVVC situa-se entre duas épocas sazonais, isto é, entre junho e setembro.

### 3.1. Procedimentos

Os resultados da pesquisa de Vírus Sincicial Respiratório recolhidos para este estudo foram obtidos segundo o procedimento instituído pelo Serviço de Patologia Clínica.

Para a pesquisa de RSV no CHPVVC são utilizadas amostras de exsudados nasofaríngeos colhidos em meio de transporte, e processadas segundo a técnica de biologia molecular RT-PCR, na qual é realizado um procedimento de extração de ácidos nucleicos e posteriormente um procedimento de amplificação e deteção do mesmo.

Para a realização desta metodologia, o Serviço de Patologia Clínica dispõe dos seguintes equipamentos:

- ELITe InGenius® – Equipamento automatizado que realiza a extração do ARN do vírus e um RT-PCR em tempo real através do *kit SARS-Cov-2 PLUS ELITe MGB*®;
- EZ1 Advanced XL (QIAGEN®) – Equipamento de extração automático de ARN do vírus;

- CFX 96 (Bio-Rad®) – Termociclador onde a amplificação e a deteção molecular são realizadas através um RT-PCR em tempo real, com o *kit Allplex™ SARS-CoV-2/FluA/FluB/RSV Assay*;
- GeneXpert (Cepheid®) – Equipamento POC que realiza a extração e amplificação do ARN do vírus, baseado na tecnologia de cartuchos, tendo sido utilizados os *kits Xpert®Xpress Flu/RSV* e *Xpert®Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV*.

Os *kits* comerciais utilizados são ensaios multiplex de um painel de vírus respiratórios que incluem além do Vírus Sincicial Respiratório, o SARS-CoV-2, o Vírus Influenza A e o Vírus Influenza B.

Durante a época sazonal de RSV de 2019/2020 e 2020/2021 apenas foi utilizado o *kit Xpert®Xpress Flu/RSV*. A partir de março de 2021 passaram a ser utilizados os 4 *kits* em simultâneo. Devido à disponibilidade limitada dos diferentes *kits* pelas casas comerciais, os critérios de seleção do *kit* a utilizar variaram ao longo do tempo. Apesar de serem utilizados equipamentos diferentes ao longo do período em estudo, a metodologia da técnica de pesquisa de RSV utilizada manteve-se inalterada. Assim, os resultados da pesquisa de Vírus Sincicial Respiratório são classificados como positivos quando detetado ARN do vírus ou negativos quando este não for detetado.

Para efeitos de análise estatística dos dados, foi necessário agrupar a amostra nas seguintes faixas etárias: <3 meses; 3-<6 meses; 6-<13 meses; 13-<24 meses; 2-<5 anos; 5-<15 anos; 15-18 anos. De acordo com a literatura, devido à elevada incidência de RSV nos primeiros anos de vida, nomeadamente nos primeiros 6 meses de vida, estas são as faixas etárias recomendadas (24).

A amostra foi classificada segundo o resultado da pesquisa de RSV; a semana, mês e ano da realização do teste; o sexo e a faixa etária do indivíduo, de acordo com o referido anteriormente.

### 3.2. Questões éticas

Este estudo foi submetido para apreciação e obteve parecer positivo por parte do Conselho de Administração do CHPVVC, para a realização do estudo. Uma vez que é baseado em consulta de registos, no qual será garantida a confidencialidade e a anonimização dos dados sensíveis e pessoais, o Diretor Clínico do Conselho de Administração do CHPVVC considerou que o presente estudo não necessitava da aprovação da comissão de ética do CHPVVC.

#### 4. Resultados

A amostra em estudo é constituída por 3580 resultados de pesquisas de RSV, realizadas no período de 1 de setembro de 2019 até 31 de março de 2022. Destes, 510 foram classificados como positivos para RSV, o que corresponde a 14,2% da amostra e 3070 classificados como negativos para RSV, o que corresponde a 85,8% da amostra.

Do total dos resultados das pesquisas de RSV, 1735 (48,3%) correspondem a utentes do sexo feminino e 1845 (51,7%) a utentes do sexo masculino. A distribuição dos resultados da pesquisa de RSV por sexo do utente está expressa na Tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição dos resultados da pesquisa de Vírus Sincial Respiratório de acordo com o sexo do utente

Resultado da pesquisa de RSV	Feminino	Masculino	Total
Positivo (+)	246	264	510
Negativo (-)	1489	1581	3070
Total	1735	1845	3580

Legenda: RSV- Vírus Sincial Respiratório

Os 3580 utentes em que foram realizadas pesquisas de RSV apresentam uma idade mediana de 3 anos. A amostra foi classificada em 7 faixas etárias, em cima mencionadas, sendo que os utentes com idade inferior a 24 meses, correspondem a 34,5% das pesquisas de RSV realizadas, e os utentes com idade inferior a 5 anos de idade correspondem a 66,0% das pesquisas de RSV realizadas. A faixa etária, organizada segundo a literatura, com maior número de pesquisas de RSV realizadas é a de 2-<5 anos (31,5%) (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição das pesquisas de Vírus Sincial Respiratório pelas diferentes faixas etárias do utente

Faixas etárias	N	%
<3 meses	86	2,4
3-<6 meses	79	2,2
6-<13 meses	475	13,3
13-<24 meses	594	16,6
2-<5 anos	1127	31,5
5-<15 anos	946	26,4
15-18 anos	273	7,6
Total	3580	100

Na época sazonal do RSV em 2019/2020 foram realizadas 168 pesquisas de RSV, das quais 35 (20,8%) foram positivas, distribuídas entre dezembro de 2019 e março de 2020 (Figura 2).

Na época sazonal de 2020/2021 foram realizadas 431 pesquisas de RSV, não se tendo registado nenhum caso de infeção por este vírus. De outubro de 2020 a fevereiro de 2021 apenas foram realizadas 14 pesquisas, sendo as restantes realizadas entre março e maio de 2021.

Entre junho e setembro de 2021 foram realizadas 1146 pesquisas de RSV, das quais 244 (21,3%) foram positivas.

Na época sazonal de 2021/2022, até ao final de março de 2022, foram realizadas 1631 pesquisas de RSV, das quais 231 (14,2%) foram positivas, tendo sido registadas entre outubro de 2021 e janeiro de 2022.

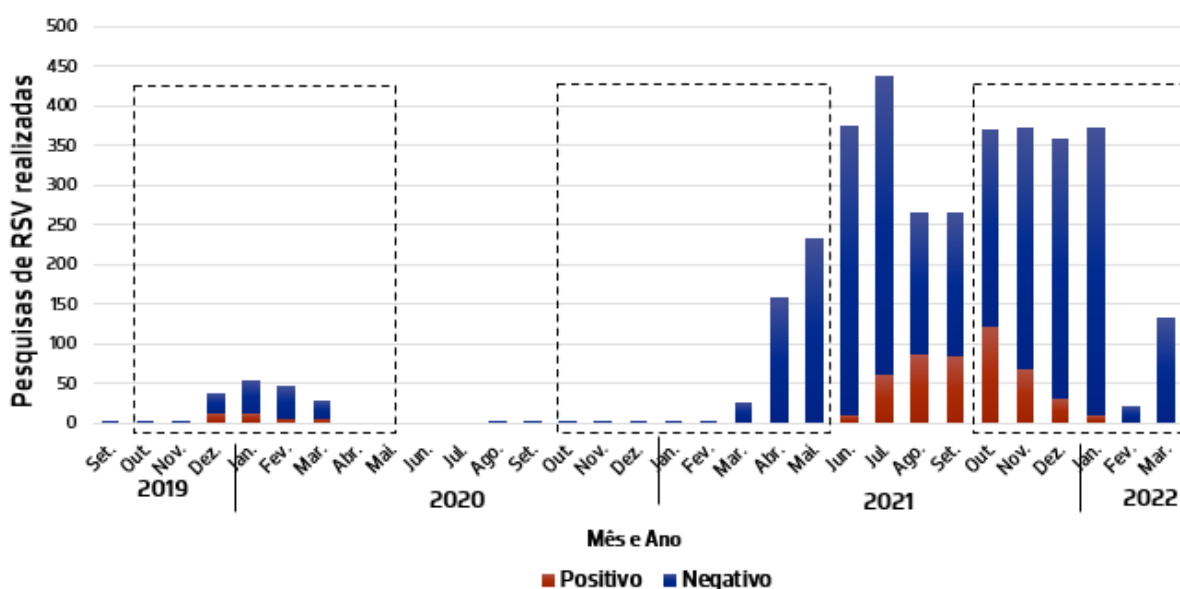


Figura 2 - Total de pesquisas de RSV realizadas entre setembro de 2019 e março de 2022 no CHPVVC.

Legenda: As caixas a tracejado representam a época sazonal do RSV em Portugal (outubro-maio). RSV - Vírus Sincial Respiratório

Os resultados obtidos foram classificados segundo a semana e ano da realização da pesquisa de RSV. A Figura 3 evidencia a frequência dos registos de casos de infeção causados por RSV nas épocas sazonais de 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022, na população pediátrica do CHPVVC.

A atividade do RSV na época sazonal de 2019/2020 iniciou na semana 49 (dezembro) de 2019 e terminou na semana 11 (março) de 2020. A frequência dos casos de infeção por RSV nesta época atingiu um máximo de 17,1% nas semanas 51 (dezembro) de 2019 e semana 1 (janeiro) de 2020.

Na época sazonal do RSV em 2020/2021 não houve registo da sua atividade. A partir da semana 24 (junho) de 2021 registou-se um aumento da atividade do RSV, com a frequência dos casos de infeção por RSV a atingir um máximo de 18,7% na semana 32 (agosto) de 2021.

O RSV manteve atividade até à semana 3 (janeiro) de 2022, já na época sazonal de 2021/2022, tendo atingido uma incidência máxima de casos de infeção de 10,0% na semana 41 (outubro) de 2021.

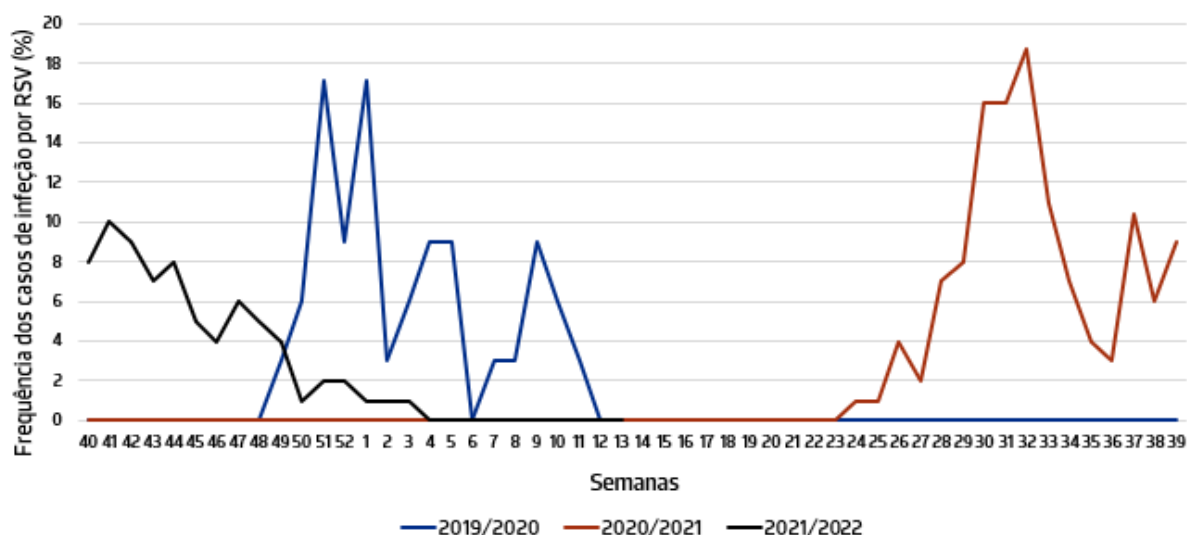


Figura 3 – Distribuição semanal dos casos de infeção por RSV na época sazonal de 2019/2020, 2020/2021 e 2021/2022 no CHPVVC.

Legenda: A frequência de casos de infeção por RSV está expressa em percentagem do número total de pesquisas positivas de RSV feitas em cada época. RSV – Vírus Sincial Respiratório

Os casos de infeção por RSV foram classificados segundo a faixa etária dos utentes, e comparou-se a sua frequência nos anos de 2019 a 2020 e 2021 a 2022 (Figura 4).

As faixas etárias com maior frequência de casos de infeção por RSV entre 2019 e 2020 corresponderam a crianças com idade <3 meses e entre os 2-<5 anos, com 25,7%. Seguiu-se a faixa etária dos 6-<13 meses com 20,0%. As faixas etárias que englobam os utentes com idade inferior a 13 meses, representam 57,1% dos casos de infeção por RSV registados entre 2019 e 2020.

Entre 2021 e 2022, a faixa etária com maior frequência dos casos de infeção por RSV correspondeu a crianças com idades entre 2-<5 anos, atingindo os 42,5%. Segue-se a faixa etária dos 13-<24 meses com 20,0% dos casos, e a faixa etária dos 6-<13 meses com 18,5%. As faixas etárias que englobam os utentes com idade inferior a 13 meses, representam apenas 24,3% dos casos de infeção por RSV registados neste período temporal.

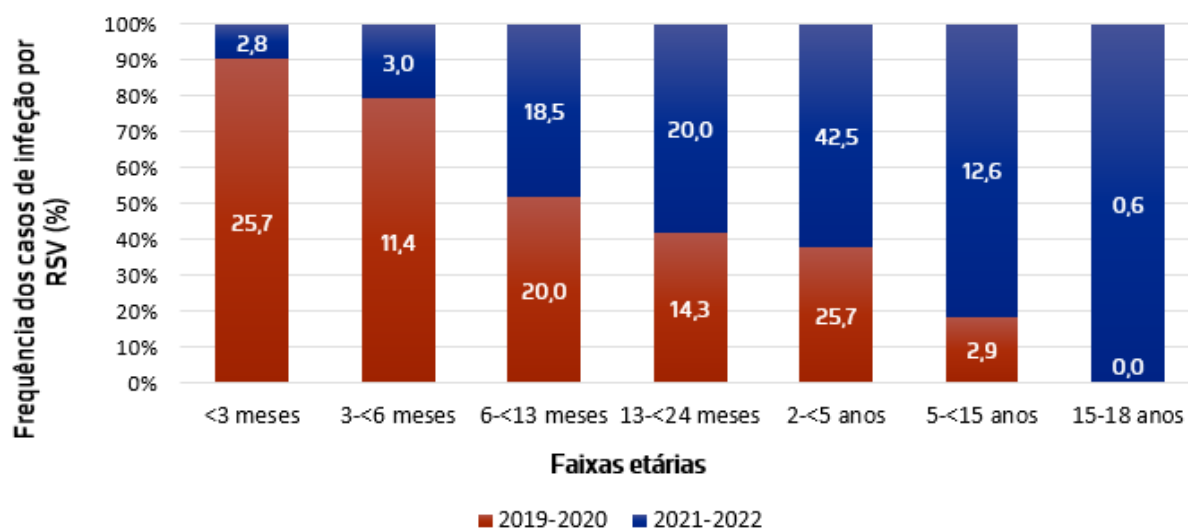


Figura 4 – Comparação da frequência dos casos de infecção por RSV nas diferentes faixas etárias, entre 2019-2020 e 2021-2022.

Legenda: A frequência dos casos de infecção por RSV está expressa em porcentagem do número total de pesquisas positivas de RSV feitas nos respectivos anos. RSV – Vírus Sincial Respiratório

## 5. Discussão

Do total das pesquisas de RSV realizadas, 48,3% dizem respeito a utentes do sexo feminino e 51,7% a utentes do sexo masculino. Relativamente aos resultados positivos, a frequência de infeção por RSV nos diferentes sexos foi semelhante. O que vai de encontro ao descrito em dois estudos nacionais, um deles realizado em dois hospitais portugueses entre 2005 e 2006, em crianças com idade inferior a 36 meses (17), e o outro com dados entre 2014 e 2018, em indivíduos de todas as idades (6), em que a frequência dos casos de infeção por RSV do sexo feminino e masculino foram semelhantes. Por outro lado, existem outros dois estudos nacionais que não estão de acordo com os resultados obtidos no presente estudo. Num deles a frequência de infeção por RSV foi superior no sexo masculino (61,3%) (14), e em outro foi superior no sexo feminino (64,9%) (80).

Neste estudo observou-se que a percentagem de casos positivos de infeção por RSV em crianças foi de 14,2%. A recolha dos registos de resultados, quer positivos quer negativos, é importante, pois fornece um denominador exato do número de utentes testados, o que permite uma interpretação mais precisa da tendência de positividade do RSV, do que se contabilizasse apenas o número de amostras positivas (24).

A percentagem de casos positivos de infeção por RSV registados num hospital de Lisboa, entre 2000 e 2003, em crianças com idade inferior a 36 meses e diagnóstico de bronquiolite foi de 60,9% (14). Num estudo com dados da componente sentinela do PNVG de 2010 a 2018, que incluía utentes de todas as idades, a percentagem de casos positivos de infeção por RSV registada no total do estudo foi de 2,9%. Nesse estudo, relativamente aos casos que apresentavam informação acerca da idade, 12,6% dos casos positivos de infeção por RSV ocorreram em crianças com idade inferior a 5 anos (80). Noutro estudo, com dados da componente sentinela e componente laboratorial do PNVG de 2014 a 2018, que também incluía utentes de todas as idades, esse valor foi de 15,7%. Nesse estudo, 72,5% dos casos positivos de infeção por RSV ocorreram em crianças com idade inferior a 5 anos (6). São escassos os estudos nacionais que incluem apenas a população pediátrica e a estudam de uma forma desagregada e dividida em várias faixas etárias, sendo mais comum estudos que incluem a população geral (6,80).

A frequência de positividade observada neste estudo pode ser explicada pelo facto de no CHPVVC, a pesquisa de RSV por PCR ser realizada juntamente com os vírus Influenza A e B, em crianças que apresentem sintomatologia compatível com infeção aguda do trato respiratório inferior. Assim, uma grande parte das pesquisas de RSV realizadas podem ter sido requisitadas por suspeita de infeção por vírus influenza e não por RSV. Após o início da pandemia, passaram a ser realizados testes multiplex que incluíam a pesquisa do SARS-CoV-2 e também dos vírus já referidos. A grande maioria das pesquisas de RSV realizadas nesse período podem ter sido requisitadas por suspeita de COVID-19.

A frequência das pesquisas de RSV realizadas no CHPVVC em crianças com idade inferior a 24 meses e entre os 2-<5 anos foi semelhante (34,5% e 31,5% respetivamente), observando-se que mais de metade

das pesquisas realizadas no período em estudo correspondem a crianças com idade inferior a 5 anos (66,0%). Estes resultados podem ser explicados pelo facto de este teste ser normalmente requisitado em crianças com sintomas de infeção respiratória, frequentemente em crianças que passam mais tempo em ambientes de cuidados infantis em grupo (4).

Em Portugal, a circulação do RSV tem um padrão sazonal nos meses do outono e inverno continuando até à primavera (13). Na época sazonal do RSV em 2019/2020, a grande maioria das pesquisas de RSV realizadas, bem como os resultados positivos obtidos, foram efetuados nos meses de dezembro a março. Estes dados estão de acordo com um estudo realizado em Portugal entre 1998 e 2000, onde os picos de maior incidência de RSV ocorreram em dezembro, janeiro e fevereiro (13) e com o relatório do PNVG da época sazonal de 2017/2018, onde este vírus foi detetado essencialmente nos meses de dezembro e janeiro (32).

Nesta época sazonal de 2019/2020 foram realizadas 168 pesquisas de RSV, com uma frequência de positividade de 20,8%. A atividade do vírus iniciou na semana 49 (dezembro) de 2019 e terminou na semana 11 (março) de 2020, com um pico de incidência de 17,1% nas semanas 51 (dezembro) de 2019 e semana 1 (janeiro) de 2020. Estes dados estão de acordo com os do estudo realizado num hospital de Lisboa, onde a epidemia de RSV teve início na semana 50 e 46, nas épocas sazonais de 2000/2001 e 2001/2002, respetivamente (14). Na época sazonal de 2019/2020, no CHPVVC, o vírus manteve atividade durante 15 semanas. Também nesse estudo a circulação do RSV durou 12 e 18 semanas, nas épocas sazonais de 2000/2001 e 2001/2002, respetivamente (14). Em Portugal entre 2010 e 2019, a epidemia de RSV teve uma duração média de 11 a 14 semanas (82). Segundo o Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe da semana 20 da época sazonal de 2019/2020 (83), o momento da atividade do RSV a nível nacional coincidiu com o do CHPVVC, nos meses em que as condições ambientais favorecem a aglomeração de pessoas em locais fechados e pouco ventilados (26,27,29). Esta corresponde à única época sazonal do RSV antes da pandemia de COVID-19 incluída neste estudo, pelo que estes dados deverão corresponder à realidade epidemiológica do RSV no CHPVVC antes do início da pandemia, e servirão de comparação para as épocas seguintes.

Uma vez que na maioria dos casos de crianças com bronquiolite não é recomendada a realização do diagnóstico laboratorial, dado o baixo impacto no tratamento da doença (4), a infeção por RSV pode ter sido sub-diagnosticada nos últimos anos. O diagnóstico laboratorial é realizado principalmente em hospitais, como parte do programa de vigilância da gripe. Contudo, as práticas hospitalares neste diagnóstico são variáveis dentro e entre a maioria dos países europeus. Uma grande parte das crianças hospitalizadas com infeção aguda do trato respiratório inferior são testada para RSV, mas as diferenças descritas na deteção de RSV refletem provavelmente as diferenças nas diretrizes e protocolos de diagnóstico e não na prevalência da doença (24). Num estudo realizado em Portugal entre 2014 e 2018, com dados do PNVG, foi possível verificar um aumento no número de amostras testadas para o RSV na

época sazonal de 2017/2018. Segundo os seus autores, esta evolução na pesquisa do RSV pode ser explicada pela consciencialização por parte dos clínicos acerca da importância deste vírus (6).

Em março de 2020 foi declarada pela OMS a pandemia da COVID-19 (33) e foi detetado pela primeira vez em Portugal o vírus SARS-CoV-2 (36). O final da atividade do RSV no CHPVVC, na época sazonal de 2019/2020, coincidiu, como referido, com o momento em que foi implementado o primeiro confinamento em Portugal, tendo sido suspensas as atividades presenciais das escolas de todos os graus de ensino e encerradas as fronteiras. Como consequência, a frequência dos contactos comunitários diminuiu a nível nacional (43). O mesmo se verificou noutros países como a Holanda, onde foi reportada uma diminuição de 41% a 76% dos contactos comunitários entre abril e junho de 2020 e o Reino Unido, onde foi reportado uma diminuição de 74% comparativamente com o período pré pandemia (63).

Uma vez que não foi possível incluir neste estudo dados do CHPVVC relativos a épocas anteriores, não foi possível verificar se o final da atividade do RSV na época sazonal de 2019/2020 coincidiu ou não com o de épocas sazonais anteriores. Assim, não é possível concluir se o final da atividade do RSV em março de 2020 no CHPVVC, foi ou não afetado pela introdução das medidas de saúde pública, como aconteceu em países como a Itália, Finlândia, Bélgica, Reino Unido e Estados Unidos da América, onde a epidemia do RSV terminou mais cedo do que em épocas sazonais anteriores (28,48,49).

De um total de 431 pesquisas de RSV realizadas na época sazonal do RSV em 2020/2021, a grande maioria foi efetuada nos meses de março a maio de 2021. Uma vez que o outono/inverno de 2020/2021 foi uma época com numerosos casos de COVID-19 no nosso país (36), a grande maioria das crianças com infeção respiratória eram suspeitas de terem infeção pelo SARS-CoV-2, pelo que os clínicos requisitavam menos testes de pesquisa de RSV e vírus influenza. O visível aumento da realização de pesquisas de RSV a partir de março de 2021 coincidiu com a implementação do setor da Biologia Molecular no CHPVVC. Desta forma, e a partir desta data, os doentes com sintomatologia compatível com COVID-19 que realizaram a pesquisa do SARS-CoV-2 através dos ensaios multiplex *Allplex™ SARS-CoV-2/FluA/FluB/RSV Assay*, *SARS-CoV-2 PLUS ELITE MGB®* e *Xpert® Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV*, realizaram também a pesquisa do RSV, o que levou ao aumento do número de pesquisas de RSV efetuadas no CHPVVC a partir desse mês.

Nesta época sazonal de 2020/2021 não se registou nenhum caso de infeção por RSV no CHPVVC, o que vai de encontro aos dados nacionais obtidos pelo Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe da semana 20 da época de 2020/2021 (69), e com um estudo português realizado pelo INSA (84), que indicam que a epidemia de RSV durante o outono/inverno de 2020/2021 apresentou níveis basais.

As medidas de controlo da COVID-19 previamente aplicadas em Portugal foram sendo atenuadas. Em maio de 2020 reabriram as creches e alguns alunos voltaram às aulas presenciais com uso obrigatório de máscaras nas escolas e transportes públicos, em crianças com idade superior a 10 anos. Seguiram-se as férias escolares e em setembro o ensino básico e secundário iniciou com aulas presenciais (43). Apesar

das medidas mais rígidas terem sido descontinuadas, outras medidas como o distanciamento físico, a higienização das mãos e o uso de máscara foram mantidas. Vários estudos sugerem que estas práticas parecem estar associadas à drástica redução da transmissão do RSV (55,84). Por outro lado, o uso de máscara não era obrigatório em crianças com idade inferior a 10 anos em Portugal (43) e é difícil estas cumprirem o distanciamento físico bem como a higienização frequente das mãos, pelo que estariam mais suscetíveis a um risco acrescido de infeção por RSV (4,16,20) nas creches e escolas. Alguns estudos apresentam a hipótese de que os adultos podem ter contribuído, em larga medida, para a mudança da epidemiologia do RSV, pois foram os que mais mudaram os seus hábitos diários (73). Além disso, os pais de crianças com sintomas respiratórios não as levaram às creches e escolas na maioria dos casos, o que possivelmente reduziu a disseminação do RSV (28).

Pouco tempo depois do momento em que deveria iniciar a época sazonal do RSV em Portugal, foi decretado um novo estado de emergência, com um novo confinamento, e foram suspensas novamente as atividades presenciais das escolas de todos os graus de ensino em janeiro de 2021. Estas medidas restritivas, que impediram a aglomeração de pessoas em locais fechados e pouco ventilados e diminuíram ainda mais os contactos comunitários e entre crianças (43), podem ter impedido a disseminação do vírus, e constituir o principal motivo pelo qual não se registou nenhum caso de infeção por RSV nessa época sazonal (84).

Uma vez que a epidemia de RSV tem início no hemisfério sul e move-se para o hemisfério norte (18), é possível que a reduzida atividade do RSV em vários países do hemisfério sul em 2020 e as restrições de viagens internacionais, possam ter resultado numa diminuição da importação deste vírus por parte dos viajantes (28,85) e numa diminuição da sua atividade nos países do hemisfério norte durante o outono/inverno de 2020/2021, como é o caso.

Um estudo realizado no Japão sugere que existe uma associação entre a diminuição do número mensal de casos de RSV e a cumprimento das medidas de higiene e sanitárias, bem como das restrições de viagens impostas pela COVID-19, indicando que estas intervenções de saúde pública podem ter contribuído para a supressão da atividade do RSV (62). Por outro lado, uma vez que no outono/inverno de 2020/2021 registaram-se muitos casos de COVID-19 em Portugal (36), o SARS-CoV-2, que teve uma atividade dominante neste período, pode ter competido com o RSV, impedindo a sua normal atividade (15,47).

Por outro lado, nesta época sazonal de 2020/2021, os clínicos focaram-se mais na pesquisa laboratorial de SARS-CoV-2, e até março de 2020 esse teste não foi realizado simultaneamente com o RSV no CHPVVC, o que pode ter contribuído para uma subestimação da real incidência do RSV. No entanto, as hospitalizações por bronquiolite (manifestação clínica mais observada nos dois primeiros anos de vida (1,3,16)), também reduziram noutros países, o que leva a crer que a diminuição do RSV observada não foi apenas uma questão da dinâmica do diagnóstico (73).

Uma vez que em Portugal a pandemia de COVID-19 prolongou-se pela primavera e verão (36), continuaram a ser requisitados testes de diagnóstico de pesquisa de SARS-CoV-2 em crianças, que também incluíam o RSV, como parte das medidas de prevenção da propagação da COVID-19 em doentes com sintomas respiratórios. Assim, neste estudo, entre junho e setembro de 2021 foram realizadas 1146 pesquisas de RSV, das quais 21,3% foram positivas.

Na sequência da vacinação contra a COVID-19, nos primeiros meses de 2021, a atividade socioeconómica começou a normalizar e as crianças passaram mais tempo nas creches e escolas (61), local favorável à transmissão de vírus respiratórios (15). Ao longo do mês de abril, o ensino presencial foi retomado, com a reabertura dessas instituições. No final desse mês foi decretado o fim do estado de emergência (43). Pouco tempo depois, na semana 24 (junho) de 2021 registaram-se os primeiros casos de infeção por RSV no CHPVVC, que foram aumentando ao longo das semanas seguintes, coincidindo com o relaxamento das medidas de saúde pública. O momento em que se verificou este aumento coincidiu com o panorama nacional, presente no Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe da semana 39 da época de 2020/2021 (76); com o estudo português do INSA, realizado em crianças até aos 4 anos de idade, onde esse aumento se registou na semana 23 de 2021 (86); e com o registado noutros países (15,65,67). Esta evolução dos dados está de acordo com modelos que previam que após o relaxamento das medidas relacionadas com a COVID-19 surgissem novos surtos de vírus respiratórios (87).

Por outro lado, o facto das épocas da primavera e do verão serem propícias a férias e a viagens internacionais, também pode ter facilitado a introdução de vírus externos e ter contribuído para a propagação do RSV de países com maior atividade para outros com menos casos reportados (23), como era o caso de Portugal.

Esta epidemia de RSV teve início na primavera, na semana 24 (junho) de 2021, enquanto na época sazonal anterior (2019/2020) tinha iniciado na semana 49 (dezembro) de 2019, o que revela um atraso de cerca de 27 semanas. Este atraso também se verificou noutros países, como é o caso da Holanda, onde a epidemia de RSV iniciou com 28 semanas de atraso (15).

Os casos de infeção por RSV nesta epidemia fora de época atingiram um pico de incidência de 18,7% na semana 32 (agosto) de 2021. Estes dados estão de acordo com os observados no estudo português, onde o pico de incidência se registou entre as semanas 30 e 32 de 2021 (86). Apesar destes casos registados na primavera/verão não serem esperados na comunidade pediátrica, dado que este período não corresponde aos meses da circulação sazonal do RSV em Portugal (13), esta incidência máxima registada foi semelhante à registada na época sazonal de 2019/2020. Já em outros países, como por exemplo Israel, a frequência de positividade para o RSV na epidemia fora de época excedeu as frequências observadas nas épocas sazonais passadas de outono/inverno (65).

A inexistência da epidemia de RSV na época sazonal em 2020/2021 fez com que não houvesse na comunidade um estímulo antigénico, devido à ausência de exposição ao vírus durante um longo período

de tempo, o que resultou numa diminuição da imunidade (19,50,78). Da mesma forma, durante a gestação, as mulheres grávidas não tiveram exposição ao vírus e, uma vez que a neutralidade dos anticorpos contra o RSV tem curta duração (23), não foram transferidos anticorpos em quantidade necessária para o recém-nascido (23,29). Assim, é possível que este surto na primavera/verão seja explicado pelo aumento do número de crianças suscetíveis ao vírus, que tinham uma imunidade reduzida quando se deu o relaxamento das medidas relacionadas com a redução de casos da COVID-19.

De uma forma geral, ao longo do ano são detetados números reduzidos de infeção por RSV em adultos com doença pulmonar obstrutiva crónica e em crianças com imunodeficiência. Estes indivíduos são reservatórios, que permitem uma replicação contínua e assintomática do vírus que, ao encontrarem condições meteorológicas favoráveis, como é o caso do outono e inverno, leva a epidemias locais (28,29). As altas temperaturas típicas da primavera e verão reduzem o risco de infeção por RSV, reduzindo-o em 37% a cada aumento de 5°C (77). No entanto, a crescente suscetibilidade desta população e a reabertura total das escolas podem anular o efeito das altas temperaturas, o que pode explicar esta epidemia de RSV observada fora de época. Uma vez que esta epidemia de 2021 ocorreu fora de época, na primavera e verão, pode indicar que a sazonalidade do RSV pode estar não só dependente de fatores ambientais, mas também muito dependente de fatores que promovam ou mitiguem a transmissão viral (52).

Por outro lado, uma vez que anteriormente não era comum realizar pesquisas de RSV na primavera/verão, e não há dados de outros anos relativos a esse período, não é possível excluir a hipótese de que a epidemiologia deste vírus possa não ser como se pensava, e este ter alguma atividade durante essas estações do ano.

De realçar que a epidemia de RSV atrasada e fora de época, foi mais curta em comparação com a de épocas sazonais anteriores em alguns países como Austrália e África do Sul (15,74). No entanto, tal não se verificou neste estudo, uma vez que não houve um decréscimo para níveis basais da atividade do RSV desde a semana 24 (junho) de 2021 até à semana 3 (janeiro) de 2022, período da época sazonal de 2021/2022.

Relativamente à época sazonal de 2021/2022, apenas foram recolhidos dados para este estudo até ao final de março de 2022. Assim, nessa época sazonal, foram realizadas 1631 pesquisas de RSV entre outubro e março, que comparativamente com as épocas sazonais anteriores, foi um valor bastante superior, uma vez que devido à dinâmica de testagem da COVID-19 no CHPVVC, os ensaios multiplex de pesquisa de SARS-CoV-2 continuaram a incluir também a pesquisa de RSV.

Esta época sazonal registou uma frequência de positividade de 14,2%, e essas pesquisas positivas foram observadas entre outubro de 2021 e janeiro de 2022, com uma tendência decrescente ao longo desses meses. A atividade do vírus atingiu um máximo de incidência de 10,0% na semana 41 (outubro) de 2021. Estes dados estão de acordo com os observados no estudo português do INSA, onde o pico de incidência se registou entre as semanas 39 e 41 de 2021 (86). Tanto a frequência de positividade como a

incidência máxima de casos de infeção por RSV registadas no CHPVVC foram muito inferiores às registadas na época sazonal de 2019/2020, e no surto inter-sazonal de 2021.

As creches e as atividades extra curriculares voltaram a encerrar, desde dezembro de 2021 até janeiro de 2022, como medida de controlo da COVID-19 (43), coincidindo com o momento em que se registou a maior diminuição da atividade do RSV no CHPVVC. Uma vez que as crianças deixaram de frequentar esses locais, pode ter havido uma diminuição da transmissão de vírus respiratórios como o RSV.

Segundo os dados nacionais do Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe da semana 20 da época de 2021/2022 a atividade do RSV manteve-se elevada, desde o surto inter-sazonal até à época sazonal de 2021/2022 (79), tal como observado neste estudo. Por outro lado, a nível nacional, este vírus manteve atividade durante toda a época sazonal, ao contrário do que foi observado neste estudo. No entanto, enquanto esse boletim englobou dados de todas as faixas etárias (79), este estudo apenas incluiu dados da população pediátrica, que diminuiu a pesquisa de RSV a partir de fevereiro de 2022.

Segundo um estudo realizado pelo INSA em crianças até aos 4 anos de idade, o vírus em Portugal manteve-se em níveis epidémicos até à semana 7 (fevereiro) de 2022 (86), contudo, a atividade do RSV no CHPVVC terminou na semana 3 (janeiro) de 2022. Esta diferença pode ser explicada por uma alteração na dinâmica de gabinete hospitalar, uma vez que, em janeiro, Portugal estava a atravessar a 5ª onda epidémica da COVID-19 (36), e, portanto, uma grande parte das crianças que recorriam à urgência hospitalar do CHPVVC já traziam um autoteste positivo para a COVID-19. Assim, no final de janeiro e em fevereiro, os clínicos passaram a requisitar mais testes de antigénio e menos testes de PCR, o que contribuiu para uma menor pesquisa de RSV nesse período, motivo pelo qual poderão não ter sido detetados alguns casos de RSV que pudessem ainda existir.

Segundo um modelo epidemiológico com dados do Texas e da Florida, uma acumulação de indivíduos suscetíveis ao RSV, após uma época sem casos do mesmo, como foi o caso da época sazonal de 2020/2021, poderia levar a um número invulgarmente elevado de casos de infeção por RSV na época seguinte, isto é, na época sazonal de 2021/2022 (46,68). Porém, o surto inter-sazonal de RSV observado no CHPVVC em 2021, onde o vírus manteve atividade entre junho e setembro, levou a uma diminuição do número de crianças suscetíveis ao vírus, o que pode explicar os resultados obtidos na época sazonal de 2021/2022.

Apesar de já se terem registado casos de infeção por RSV nesta época sazonal de 2021/2022, o perfil epidemiológico não corresponde ao da única época sazonal pré-COVID-19 incluída neste estudo (2019/2020), nem à registada em estudos anteriores realizados em Portugal, onde os picos de maior incidência de RSV ocorreram em dezembro, janeiro e fevereiro (13). Ainda assim, comparativamente com a época sazonal de 2020/2021, esta época começa a assemelhar-se mais à época sazonal pré-COVID-19 observada no CHPVVC.

Com o intuito de verificar se existiram diferenças na distribuição dos casos de infecção por RSV pelas diferentes faixas etárias, antes e depois da pandemia de COVID-19, comparou-se a sua frequência nos anos de 2019 a 2020 e 2021 a 2022.

Constatou-se que as crianças com idade inferior a 6 meses representaram 37,1% dos casos de RSV entre 2019 e 2020, e as crianças com idade inferior a 13 meses corresponderam a 57,1% dos casos, o que vai de encontro ao que está descrito na literatura, de que o pico de incidência da infecção ocorre nos lactentes (9). Num estudo realizado num hospital de Lisboa, com dados de 2000 a 2002, em crianças com idade inferior a 3 anos e diagnóstico de bronquiolite, 55,5% dos casos de infecção por RSV correspondiam a crianças com idade inferior a 6 meses (14). Segundo um estudo sobre hospitalizações por RSV em Portugal, entre 2015 e 2018, em crianças até aos 5 anos de idade, a maioria ocorreram no primeiro ano de vida (68%), maioritariamente até aos 6 meses (48%) (11).

Entre 2019 e 2020 a grande maioria (97,1%) dos casos do CHPVVC correspondiam a crianças com idade inferior a 5 anos. Como já referido, estas faixas etárias referem-se a crianças que frequentam ambientes de cuidados infantis em grupo, e portanto têm uma maior incidência de doenças infecciosas (4). Num estudo realizado em Portugal, em todas as faixas etárias, com dados de 2010 a 2018, a infecção por RSV era significativamente mais frequente na faixa etária abaixo dos 5 anos e acima dos 65 anos (80). Noutro estudo idêntico, mas este com dados de 2014 a 2018, 72,5% dos casos eram de crianças com idade inferior a 5 anos (6). Uma vez que este estudo apenas se foca nas faixas etárias de idade pediátrica, e, portanto, não inclui as faixas etárias acima dos 18 anos, é possível dizer que os dados deste estudo vão de encontro aos dados de estudos anteriores portugueses, uma vez que apenas 2,9% dos casos de infecção foram registados entre os 5 e os 18 anos.

Uma vez que na época sazonal do RSV em 2020/2021 não houve atividade do vírus, previa-se que as crianças fossem infetadas pelo RSV, pela primeira vez, com uma idade ligeiramente superior ao normal (23), com um pico de incidência entre 1 e 2 anos de idade (15). A distribuição da idade das crianças nos casos de infecção por RSV no surto inter-sazonal de 2021 e nos casos que se estenderam até janeiro de 2022 alterou comparativamente com a época sazonal pré-COVID-19. Apesar de a maioria dos casos também se ter verificado em crianças com idade inferior a 5 anos, embora numa menor percentagem (86,8%), as crianças com idade inferior a 13 meses que representavam 57,1% dos casos, passaram a representar apenas 24,3% dos casos em 2021 e 2022, diminuindo para menos de metade dos casos de infecção reportados. As crianças com idade inferior a 6 meses passaram a representar apenas 5,8% dos casos registados em 2021 e 2022, um valor muito inferior ao registado em 2019 e 2020, de 37,1%. Os dados evidenciam que as crianças que adquiriram infecção por RSV depois de uma época sazonal sem atividade do vírus, eram mais velhas comparativamente com as crianças que contraíram infecção na época sazonal de 2019/2020. Esse aumento foi gradualmente crescendo à medida que se seguiam faixas

etárias de maior idade. Desta forma, a faixa etária dos 2-5 anos foi a que teve um maior aumento de casos de infeção, passando a ser responsável por 42,5% dos casos entre 2021 e 2022.

Um estudo de simulação realizado nos Estados Unidos previa que, de acordo com o cenário mais previsível, em janeiro de 2022, a idade média de hospitalização por infeção por RSV em crianças com idade inferior a 5 anos aumentasse para 1,17 anos, enquanto em janeiro de 2019 tinha sido de 0,84 anos (23).

Este aumento da idade pode ser explicado pelo facto de a maioria das crianças que contraíram infeção por RSV durante o surto inter-sazonal na primavera/verão de 2021, e durante a época sazonal de 2021/2022, não terem tido exposição prévia ao vírus na idade que normalmente as crianças são infetadas. Por conseguinte, não desenvolveram imunidade contra este vírus, tendo sido infetadas quando expostas, numa idade ligeiramente superior, tal como foi observado noutros países (74,87). Por outro lado, uma vez que no CHPVVC, após a pandemia, as crianças mais velhas com sintomas respiratórios realizavam a pesquisa do SARS-CoV-2 em ensaios multiplex que incluíam a pesquisa de RSV, passaram a ser realizadas mais pesquisas de RSV nessas crianças, o que também pode ter contribuído para o aumento do número de casos registados nas mesmas.

Este estudo não inclui dados clínicos sobre a gravidade dos casos de RSV notificados, não sendo possível concluir se o surto inter-sazonal de 2021 que seguiu para a época sazonal de 2021/2022 no CHPVVC teve ou não uma gravidade aumentada em comparação com épocas sazonais anteriores. No entanto, uma vez que as crianças tinham uma imunidade diminuída ao RSV, pode ter resultado numa maior severidade da doença. Alguns resultados preliminares de um sistema pediátrico de vigilância sentinela de RSV iniciado em Portugal, indicam que entre a semana 23 de 2021 e semana 13 de 2022, 15,9% dos lactentes infetados foram admitidos em unidades de cuidados intensivos, sendo a ventilação mecânica necessária em 8,2% dos casos (86). Um valor ligeiramente superior ao registado em Portugal entre 2015 e 2018, em crianças com idade inferior a 5 anos, em que a ventilação mecânica invasiva foi utilizada em 1,4% dos internamentos por RSV, e a ventilação não invasiva em 5,8% (11).

De acordo com dados australianos, verificou-se um aumento de admissões hospitalares de casos de infeção por RSV em que não foi observada bronquiolite, mas sim outro tipo de manifestações como sibilos, o que vai de encontro ao esperado em crianças mais velhas que ainda não contactaram com o RSV. Esses dados sugerem que este vírus pode ter um contributo maior para a sibilância do que se conhecia anteriormente, pelo que a realização de mais estudos poderá contribuir para compreender melhor a relação deste com a asma (87).

Os resultados obtidos neste estudo destacam a necessidade de se realizar uma vigilância epidemiológica continua do RSV, a fim de se antecipar o momento e a intensidade das próximas epidemias, para que se possa rever o período da administração da profilaxia com o Palivizumab e para uma melhor gestão da capacidade hospitalar. Alguns autores consideram que as políticas de imunização

devem ser reconsideradas, ponderando estender a profilaxia a outras crianças, administrá-la fora da época sazonal habitual, ou administrá-la por um maior período de tempo (15,23).

Em Portugal esse acompanhamento da vigilância epidemiológica do RSV foi realizada, e uma vez que durante os meses de junho, julho e agosto de 2021 foi registada uma circulação anómala do RSV a nível nacional, após a análise da situação, a DGS determinou a antecipação do início da administração da primeira dose de Palivizumab a partir da segunda quinzena de setembro de 2021, sendo excecionalmente administradas até 6 doses (88). No decorrer da monitorização da situação epidemiológica do RSV, foi identificado um acentuado decréscimo da sua circulação em janeiro de 2022. Neste contexto, a DGS determinou que a administração do Palivizumab deveria ser interrompida na segunda semana de fevereiro de 2022 (89).

Inicialmente pretendia-se estudar ainda o perfil epidemiológico do RSV na época sazonal de 2018/2019, a fim de obter mais dados comparativos de épocas sazonais pré pandemia de COVID-19 no CHPVVC. No entanto, optou-se por não incluir no estudo os dados referentes a essa época sazonal, uma vez que estes eram escassos e correspondiam ao momento da implementação do teste no CHPVVC, pelo que as conclusões daí obtidas não refletiam a realidade epidemiológica.

Este estudo apresenta algumas limitações. Antes do início da pandemia da COVID-19, a estratégia de testagem do RSV era diferente. A pesquisa de RSV era feita através de um PCR POC em doentes com sintomatologia compatível com doença provocada por vírus influenza ou RSV. Após o início da pandemia, e a implementação do setor da Biologia Molecular no CHPVVC, em março de 2021, os doentes com sintomatologia compatível com COVID-19 realizavam a pesquisa simultânea do SARS-CoV-2 e do RSV. Assim, esta mudança levou ao aumento do número de pesquisas de RSV realizados no CHPVVC, o que pode ter alguma influência na frequência de casos de infeção por RSV observados. Por outro lado, quando os clínicos tinham urgência apenas no resultado da pesquisa de SARS-CoV-2, era realizado um teste POC apenas para deteção desse vírus, logo, podem não ter sido detetados alguns casos de RSV nessas situações. Por uma questão de dinâmica de gabinete hospitalar, no final de janeiro e durante o mês de fevereiro de 2022, os clínicos passaram a requisitar menos testes PCR de SARS-CoV-2 e RSV, optando por testes de antigénio de SARS-CoV-2, reduzindo assim a pesquisa de RSV nesse período, motivo pelo qual poderão não ter sido detetados alguns casos de RSV que pudessem ainda existir. Assim, a escolha do teste que o doente realizou pode também ter influenciado os resultados deste estudo.

Outra das limitações deste estudo está relacionada com as possíveis mudanças de comportamentos dos utentes em termos de procura de cuidados de saúde após o início da pandemia de COVID-19, que pode ter alterado temporalmente a composição da amostra estudada, pelo que não se pode excluir a hipótese de que essas mudanças possam ter afetado a frequência de deteção real do RSV.

Uma vez que os dados em estudo foram recolhidos de um sistema informático hospitalar, não foi possível manter o padrão de pesquisa do RSV ao longo das várias épocas. No entanto, este estudo tem a

vantagem de incluir um número de amostras da região da Póvoa de Varzim e de Vila do Conde, fornecendo assim informações úteis sobre a epidemiologia do RSV nesta região do país, num período temporal recente.

Em estudos futuros seria pertinente averiguar se no surto inter-sazonal de 2021 e na época sazonal de 2021/2022 existiu um aumento de infeções graves do trato respiratório inferior causadas por RSV e em que faixas etárias. Seria ainda importante relacionar os dados obtidos neste estudo com fatores climáticos como a humidade e temperatura, pois estes podem ter igualmente influenciado a epidemiologia do RSV ao longo do período em estudo.

Também seria importante realizar mais estudos sobre o RSV em Portugal, bem como nas várias localidades do país, uma vez o início e a duração das epidemias de RSV podem variar ao longo dos anos e nos diferentes locais. Estes dados poderiam permitir ajustar o momento da administração da profilaxia, maximizando a proteção das crianças bem como a redução de custos desnecessários (90).

Em 2021 foi criada em Portugal pela Sociedade Portuguesa de Pediatria e pelo INSA a primeira rede nacional de vigilância do RSV, a rede VigiRSV. Numa primeira fase iniciou-se em quatro centros: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Centro Hospitalar Universitário de São João, Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Hospital Central do Funchal. Atualmente esta rede já está presente em 17 hospitais a nível nacional, estando também a ser considerado o seu alargamento a outras faixas etárias, permitindo uma caracterização mais completa da infeção na população portuguesa e o seu impacto na sociedade. Esta vigilância do RSV irá decorrer durante todo o ano, sendo as amostras positivas enviadas ao INSA para tipagem e caracterização genética, aliando as componentes clínica e laboratorial, fundamental para definir estratégias de saúde (91).

Embora as medidas de intervenção não farmacológica utilizadas tenham sido eficazes na mitigação da pandemia, e pareçam ter controlado o RSV na época sazonal 2020/2021, os efeitos a longo prazo da sua implementação podem aumentar as desigualdades, penalizando comunidades mais vulneráveis com efeitos negativos na saúde física e mental. A quarentena de pessoas expostas a uma doença infecciosa está associada a efeitos psicológicos negativos, incluindo sintomas de stress pós-traumático, e o isolamento social está associado a um aumento da mortalidade (92).

## 6. Conclusão

Estudou-se o perfil epidemiológico do Vírus Sincicial Respiratório, em utentes pediátricos que recorreram ao CHPVVC, entre setembro de 2019 e março de 2022, o que permitiu uma melhor compreensão da evolução epidemiológica deste vírus na região da Póvoa de Varzim e de Vila do Conde ao longo do período em estudo.

De acordo com os resultados obtidos foi possível concluir que existiram reduções no número de casos de infeção por RSV na sua época sazonal de 2020/2021, durante a implementação de medidas de controlo da COVID-19, registando-se um surto inter-sazonal em 2021 após a flexibilização das mesmas, tendo o vírus mantido atividade até à sua época sazonal de 2021/2022. Considerando os dados de outros estudos, o que se observou no CHPVVC está de acordo com o que se observou a nível nacional, tendo em conta os dados do INSA, bem como noutros países.

Estes resultados sugerem que possivelmente as medidas de saúde pública aplicadas em Portugal no contexto da pandemia tiveram impacto na transmissão do RSV, sendo eficazes a impedir a propagação do vírus nos doentes pediátricos que recorreram ao CHPVVC. No entanto, para esclarecer com clareza a contribuição de medidas como o uso de máscara, o distanciamento físico, o encerramento de creches e escolas de ensino básico, o confinamento e as restrições de viagens, na alteração do perfil epidemiológico do RSV desde o início da pandemia de COVID-19 são necessários mais estudos. As possíveis consequências a médio e longo prazo das restrições implicadas pela COVID-19 ainda não são claras, pelo que a continuidade da monitorização pelos diferentes órgãos é uma mais-valia.

O surto inter-sazonal observado na primavera/verão de 2021 destaca a importância de uma rede de vigilância do RSV, bem como a necessidade de esta funcionar durante todo o ano. Esses dados serão importantes no futuro, após aprovação de uma vacina, para uma futura monitorização e otimização da eficácia da mesma nesta região.

Relativamente a perspetivas futuras, seria importante apurar se existiu um aumento de infeções graves do trato respiratório inferior causadas por RSV no surto inter-sazonal de 2021 e na época sazonal de 2021/2022. Por outro lado, seria igualmente pertinente, relacionar os dados obtidos neste estudo com fatores climáticos.

## 7. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Respiratory Syncytial Virus (RSV) disease [Internet]. [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-disease>
2. Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Nov 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/>
3. Mamas IN, Drysdale SB, Rath B, Theodoridou M, Papaioannou G, Papatheodoropoulou A, et al. Update on current views and advances on RSV infection (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(2):509–20.
4. Kimberlin DW, Barnett ED, Ruth Lynfield M, Sawyer MH. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2021. 116–117; 280–285; 628–636 p.
5. Direção-Geral da Saúde. Norma Nº 012/2013 (Prescrição de Palivizumab para Prevenção de Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório em Crianças de Risco). 2015.
6. Sáez-López E, Cristóvão P, Costa I, Pechirra P, Conde P, Guiomar R, et al. Epidemiology and genetic variability of respiratory syncytial virus in Portugal, 2014–2018. *J Clin Virol*. 2019;121:104200.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV) [Internet]. [cited 2022 Feb 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/index.html>
8. Vírus sincicial respiratório [Internet]. SNS 24. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/virus-sincicial-respiratorio/#sec-10>
9. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545–55.
10. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946–58.
11. Bandeira T, Carmo M, Lopes H, Gomes C, Martins M, Guzman C, et al. Understanding the burden of RSV among young children in Portugal, 2015–2018 [Internet]. BARI (Burden of Acute Respiratory Infections); 2022. Available from: <https://rsvthinktank.pt/understanding-the-burden-of-rsv-among-young-children-in-portugal-2015-2018/>

12. Rodrigues AP, Silva S, Torres AR, Guiomar R, Pechirra P, Cristóvão P, et al. Mortalidade atribuível ao vírus sincicial respiratório em Portugal entre 2014 e 2018. *Insa Obs Bol Epidemiológico*. 2019;25:8–12.
13. Direção-Geral da Saúde. Circular Informativa Nº 24/DSMIA (Administração do anticorpo monoclonal anti-vírus sincicial respiratório). 2001.
14. Flores P, Rebelo-De-Andrade H, Gonçalves P, Guiomar R, Carvalho C, Sousa EN, et al. Bronchiolitis Caused by Respiratory Syncytial Virus in an Area of Portugal: Epidemiology, Clinical Features, and Risk Factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(1):39–45.
15. Van Summeren J, Meijer A, Aspelund G, Casalegno JS, Erna G, Hoang U, et al. Low levels of respiratory syncytial virus activity in Europe during the 2020/21 season: what can we expect in the coming summer and autumn/winter? *Eurosurveillance*. 2021;26(29):1–6.
16. Smith DK, Seales S, Budzik C. RSV Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):94–9.
17. Bento V, MacHado R, Ferreira M, Conde M, Carreiro H, Ferreira GC, et al. RSV infection – Risk factors, complications and treatment in two Portuguese hospitals. *J Pediatr Infect Dis*. 2010;5(1):77–81.
18. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: A global overview. *J Infect Dis*. 2018;217(9):1356–64.
19. Cohen R, Ashman M, Taha MK, Varon E, Angoulvant F, Levy C, et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? *Infect Dis Now*. 2021;51(5):418–23.
20. Kulkarni H, Smith CM, Lee DDH, Hirst RA, Easton AJ, O’Callaghan C. Evidence of respiratory syncytial virus spread by aerosol time to revisit infection control strategies? *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):308–16.
21. Britton PN, Hu N, Saravanos G, Shrapnel J, Davis J, Snelling T, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(11):42–3.
22. Openshaw PJM, Chiu C, Culley FJ, Johansson C. Protective and harmful immunity to RSV infection. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:501–32.
23. Zheng Z, Pitzer VE, Shapiro ED, Bont LJ, Weinberger DM. Estimation of the Timing and Intensity of Reemergence of Respiratory Syncytial Virus following the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):1–13.
24. Teirlinck AC, Broberg EK, Berg AS, Campbell H, Reeves RM, Carnahan AS, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at the national level. *Eur Respir J*. 2021;58(3).
25. Stamm P, Sagoschen I, Weise K, Plachter B, Münzel T, Gori T, et al. Influenza and RSV incidence during COVID-19 pandemic—an observational study from in-hospital point-of-care testing. *Med Microbiol Immunol*. 2021;210(5–6):277–82.
26. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev*

- Viol. 2020 Sep;7(1):83–101.
27. Oliveira-Santos M, Santos JA, Soares J, Dias A, Quaresma M. Influence of meteorological conditions on RSV infection in Portugal. *Int J Biometeorol.* 2016;60(12):1807–17.
  28. Di Mattia G, Nenna R, Mancino E, Rizzo V, Pierangeli A, Villani A, et al. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(10):3106–9.
  29. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EAF. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2):21–32.
  30. Kuitunen I, Renko M. Lessons to learn from the current pandemic for future non-pharmaceutical interventions against the respiratory syncytial virus–nationwide register–study in Finland. *Infect Dis (Auckl).* 2021;53(6):476–8.
  31. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.insa.min-saude.pt/category/informacao-e-cultura-cientifica/publicacoes/atividade-gripal/>
  32. Pechirra P, Cristóvão P, Costa I, Conde P, Guiomar R, Rodrigues AP, et al. Programa Nacional de Vigilância da Gripe – Relatório da época 2017/2018 [Internet]. Lisboa; 2018. Available from: [http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5619/4/Relatorio-PNVG-2017-2018\\_ebook.pdf.pdf](http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5619/4/Relatorio-PNVG-2017-2018_ebook.pdf.pdf)
  33. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2021 Nov 17]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
  34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/index.html>
  35. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *bmj.* 2020;371.
  36. Direção-Geral da Saúde. COVID-19 [Internet]. [cited 2022 May 25]. Available from: <https://covid19.min-saude.pt/>
  37. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Feb 11]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>
  38. Terapêuticas farmacológicas disponíveis para a COVID-19 [Internet]. Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. [cited 2022 Aug 8]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/terapeuticas-farmacologicas-disponiveis-para-a-covid-19>
  39. Isolamento [Internet]. SNS 24. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/covid-19/isolamento/#sec-2>
  40. Williams TC, Sinha I, Barr IG, Zambon M. Transmission of paediatric respiratory syncytial virus and influenza in the wake of the COVID-19 pandemic. *Eurosurveillance.* 2021;26(29):1–6.

41. Machado B, Antunes L, Caetano C, Pereira JF, Nunes B, Patrício P, et al. The impact of vaccination on the evolution of COVID-19 in Portugal. *Math Biosci Eng.* 2022;19(1):936–52.
42. Direção-Geral da Saúde. Orientação N°003/2022 (COVID-19: Adequação das Medidas de Saúde Pública). 2022.
43. República Portuguesa XXII Governo. Legislação COVID-19 [Internet]. [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://dre.pt/dre/geral/legislacao-covid-19>
44. Torres AR, Rodrigues AP, Sousa-Uva M, Kislaya I, Silva S, Antunes L, et al. Impact of stringent non-pharmaceutical interventions applied during the second and third COVID-19 epidemic waves in Portugal, 9 November 2020 to 10 February 2021: an ecological study. *Eurosurveillance.* 2022;27(23):1–12.
45. Ferrero F, Ossorio MF. Is there a place for bronchiolitis in the COVID-19 era? Lack of hospitalizations due to common respiratory viruses during the 2020 winter. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2372–3.
46. Baker RE, Park SW, Yang W, Vecchi GA, Jessica C, Grenfell BT. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(48):30547–53.
47. Poole S, Brendish NJ, Clark TW. SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses : Results from a prospective cohort study. *J Infect.* 2020;81(6):966–972.
48. Kuitunen I, Artama M, Mäkelä L, Backman K, Heiskanen-Kosma T, Renko M. Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland during Early 2020. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(12):423–7.
49. Haapanen M, Renko M, Artama M, Kuitunen I. The impact of the lockdown and the re-opening of schools and day cares on the epidemiology of SARS-CoV-2 and other respiratory infections in children – A nationwide register study in Finland. *EClinicalMedicine.* 2021;34:1–6.
50. Coma E, Vila J, Mendez-Boo L, Anton A, Mora N, Fina F, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Young Children Presenting to Primary Care in Catalonia during the COVID-19 Pandemic. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;11(2):69–72.
51. Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, MacE AO, Sikazwe CT, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children during the 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):2199–202.
52. McNab S, Ha Do LA, Clifford V, Crawford NW, Daley A, Mulholland K, et al. Changing Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in Australia—Delayed Re-Emergence in Victoria Compared to Western Australia/New South Wales (WA/NSW) After Prolonged Lock-Down for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021;71(12):2365–6.

53. Huang QS, Wood T, Jelley L, Jennings T, Jefferies S, Daniells K, et al. Impact of the COVID-19 nonpharmaceutical interventions on influenza and other respiratory viral infections in New Zealand. *Nat Commun.* 2021;12(1):1–7.
54. Tempia S, Walaza S, Bhiman JN, McMorrough ML, Moyes J, Mkhencele T, et al. Decline of influenza and respiratory syncytial virus detection in facility-based surveillance during the COVID-19 pandemic, South Africa, January to October 2020. *Eurosurveillance.* 2021;26(29):1–10.
55. Varela FH, Scotta MC, Polese-Bonatto M, Sartor ITS, Ferreira CF, Fernandes IR, et al. Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *J Glob Health.* 2021;11:1–5.
56. Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Lumertz MS, et al. Early Impact of Social Distancing in Response to Coronavirus Disease 2019 on Hospitalizations for Acute Bronchiolitis in Infants in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):2071–5.
57. Dolores A, Stephanie G, Mercedes S NJ, Érica G, Mistchenko AS, Mariana V. RSV reemergence in Argentina since the SARS-CoV-2 pandemic. *J Clin Virol.* 2022;149:1–6.
58. Agha R, Avner JR. Delayed seasonal RSV surge observed during the COVID-19 pandemic. *Pediatrics.* 2021;148(3):1–3.
59. Edwards KM. The Impact of Social Distancing for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 on Respiratory Syncytial Virus and Influenza Burden. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):2076–8.
60. Halabi KC, Saiman L, Zachariah P. The Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus in New York City during the Coronavirus Disease-2019 Pandemic Compared with Previous Years. *J Pediatr.* 2022;242:242–4.
61. Ujiie M, Tsuzuki S, Nakamoto T, Iwamoto N, Ujiie M. Resurgence of respiratory syncytial virus infections during COVID-19 pandemic, Tokyo, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(11):2969–70.
62. Wagatsuma K, Koolhof IS, Shobugawa Y, Saito R. Decreased human respiratory syncytial virus activity during the COVID-19 pandemic in Japan: an ecological time-series analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–13.
63. Kim JH, Roh YH, Ahn JG, Kim MY, Huh K, Jung J, et al. Respiratory syncytial virus and influenza epidemics disappearance in Korea during the 2020–2021 season of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;110:29–35.
64. Park S, Michelow IC, Choe YJ. Shifting Patterns of Respiratory Virus Activity Following Social Distancing Measures for Coronavirus Disease 2019 in South Korea. *J Infect Dis.* 2021;224(11):1900–6.
65. Weinberger Opek M, Yeshayahu Y, Glatman-Freedman A, Kaufman Z, Sorek N, Brosh-Nissimov T. Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021. *Eurosurveillance.* 2021;26(29):2100706.

66. Hussain F, Kotecha S, Edwards MO. RSV bronchiolitis season 2021 has arrived, so be prepared! *Arch Dis Child*. 2021;106(12):1–2.
67. Torres-Fernandez D, Casellas A, Mellado MJ, Calvo C, Bassat Q. Acute bronchiolitis and respiratory syncytial virus seasonal transmission during the COVID-19 pandemic in Spain: A national perspective from the pediatric Spanish Society (AEP). *J Clin Virol*. 2021;145:1–5.
68. Von Hammerstein AL, Aebi C, Barbey F, Berger C, Buettcher M, Casaulta C, et al. Interseasonal RSV infections in Switzerland – rapid establishment of a clinician-led national reporting system (RSV EpiCH). *Swiss Med Wkly*. 2021;151(35–36):4–8.
69. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 20 [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2021. p. 1–16. Available from: [https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/05/S20\\_2021.pdf](https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/05/S20_2021.pdf)
70. Delestrain C, Danis K, Hau I, Behillil S, Billard MN, Krajten L, et al. Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(12):3669–73.
71. Ritchie H, Mathie E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World Data [Internet]. 2020; Available from: <https://ourworldindata.org/covid-stringency-index#citation>
72. Casalegno JS, Ploin D, Cantais A, Masson E, Bard E, Valette M, et al. Characteristics of the delayed respiratory syncytial virus epidemic, 2020/2021, Rhône Loire, France. *Eurosurveillance*. 2021;26(29):1–5.
73. Binns E, Koenraads M, Hristeva L, Flamant A, Baier-Grabner, Sebastian Loi M, Lempainen J, et al. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(1):38–42.
74. Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT, et al. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children following the Reduction of Coronavirus Disease 2019-Related Public Health Measures. *Clin Infect Dis*. 2021;
75. Burki TK. Circulation of influenza, RSV, and SARS-CoV-2: an uncertain season ahead. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):103.
76. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época de 2020/2021, Semana 39 [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2021. p. 1–10. Available from: [https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/10/S39\\_2021.pdf](https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/10/S39_2021.pdf)
77. Li Y, Wang X, Cong B, Deng S, Feikin DR, Nair H. Understanding the Potential Drivers for Respiratory Syncytial Virus Rebound during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Infect Dis*. 2022;225(6):957–64.
78. Hatter L, Eathorne A, Hills T, Bruce P, Beasley R. Respiratory syncytial virus: paying the immunity

- debt with interest. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021;5(12):44–5.
79. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época de 2021/2022, Semana 20 [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2022. p. 1–16. Available from: [https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/05/S20\\_2022.pdf](https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/05/S20_2022.pdf)
  80. Sáez-López E, Pechirra P, Costa I, Cristóvão P, Conde P, Machado A, et al. Performance of surveillance case definitions for respiratory syncytial virus infections through the sentinel influenza surveillance system, Portugal, 2010 to 2018. *Eurosurveillance.* 2019;24(45):8–10.
  81. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Instituto Ricardo Jorge reativa Programa Nacional de Vigilância da Gripe época 2020/21 [Internet]. [cited 2022 Apr 1]. Available from: <https://www.insa.min-saude.pt/instituto-ricardo-jorge-reativa-programa-nacional-de-vigilancia-da-gripe-epoca-2020-21/>
  82. Li Y, Wang X, Broberg EK, Campbell H, Nair H, Redlberger-Fritz M, et al. Seasonality of respiratory syncytial virus and its association with meteorological factors in 13 European countries, week 40 2010 to week 39 2019. *Eurosurveillance.* 2022;27(16):1–8.
  83. Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe, Época 2019/2020, Semana 20 [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2020. p. 1–18. Available from: [https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/05/S20\\_2020.pdf](https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/05/S20_2020.pdf)
  84. Melo A, Verdasca N, Costa E, Caldas C, Real RC-, Santos S, et al. Atypical activity of Respiratory Syncytial Virus in 2020/2021 season, in Portugal. Lisbon: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge; 2022.
  85. Yuan H, Yeung A, Yang W. Interactions among common non-SARS-CoV-2 respiratory viruses and influence of the COVID-19 pandemic on their circulation in New York City. *Influenza Other Respi Viruses.* 2022;653–61.
  86. Melo A, Verdasca N, Costa E, Caldas C, Real RC-, Santos S, et al. Resurgence of respiratory syncytial virus in children, Portugal: an out-of-season outbreak (“article in press”). *Acta Med Port.* 2022;
  87. Foley DA, Phuong LK, Peplinski J, Lim SM, Lee WH, Farhat A, et al. Examining the interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Western Australia. *Arch Dis Child.* 2022;107(3):1–7.
  88. Direção-Geral da Saúde. Despacho N° 021/2021 (Antecipação, excepcional, do período de administração do palivizumab, para prevenção da infeção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de risco, para a época 2021–2022). 2021.
  89. Direção-Geral da Saúde. Despacho N° 004/2022 (Conclusão do período excepcional de administração do palivizumab, para prevenção da infeção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de risco, na época 2021–2022). 2022.
  90. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(10):857–62.

91. VigiRSV: Primeira rede nacional de vigilância para VSR já é uma realidade [Internet]. Médico – O Jornal de Todos os Médicos. 2022 [cited 2022 Jul 12]. Available from: <https://www.jornalmedico.pt/terapeutica/41906-vigirsv-primeira-rede-nacional-de-vigilancia-para-vsr-ja-e-uma-realidade.html>
92. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(7):1206–12.